

# **Untersuchungen beim neugeborenen Ferkel zur Kennzeichnung eines Tiermodells der asymmet- rischen intrauterinen Wachstumsretardierung**

## **Dissertation**

**zur Erlangung des akademischen Grades**

**doctor medicinae (Dr. med.)**

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Arndt Hoppe

geboren am 30.3.1973 in Greiz

### Gutachter

1. PD Dr. R. Bauer, Jena
2. Prof. E. Kauf, Jena
3. Prof. H. Schröder, Hamburg

Tag der öffentlichen Verteidigung: 31.05.2005

**Für Katrin und meine Familie**

# Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ABF	Absoluter Blutfluss
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
aIUWR	asymmetrische intrauterine Wachstumsretardierung
BD	mittlerer arterieller Blutdruck
11 $\beta$ -HSD 2	11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2
BLR	brain-liver-ratio
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
CBF <sub>V</sub>	cerebraler Blutfluss im Vorderhirn
Ch	Charriere
CMR <sub>V</sub>	cerebrale metabolische Rate im Vorderhirn
CMS	farbige Mikrosphären (colored microspheres)
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
GF	Gesamtschnittfläche
GV	Gesamtvolumen
h	Stunde
HMV <sub>abs</sub>	absolutes Herzminutenvolumen
HMV <sub>rel</sub>	relatives Herzminutenvolumen
HF	Herzfrequenz
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
IGF	insulin like growth factor
IGFBP	IGF bindendes Protein
IUWR	intrauterine Wachstumsretardierung
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
l	Liter
MF	Markschnittfläche
mg	Milligramm
ml	Milliliter
min	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
N	normal
NW	normalgewichtig
N <sub>2</sub> O	Distickstoffmonoxid (Lachgas)
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
PAPP-A	pregnancy-associated plasma protein A
pg	Pikogramm
RBF	regionaler Blutfluss
SGA	small for gestational age
Tab.	Tabelle
TV	Teilvolumen
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
u. a.	unter anderem
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

# Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGEN .....	I
INHALTSVERZEICHNIS .....	II
ZUSAMMENFASSUNG.....	1
<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>3</b>
1.1 DIE KLINISCHE BEDEUTUNG DER INTRAUTERINEN WACHSTUMSRETARDIERUNG .....	3
1.2 ÄTIOPATHOGENESE UND KLASSIFIKATION DER IUWR .....	4
1.2.1 Die symmetrische Form der IUWR.....	6
1.2.2 Die asymmetrische Form der IUWR.....	7
1.2.3 Die Bedeutung der Plazenta bei der Steuerung des fetalen Wachstums .....	7
1.2.4 Aktuelle Vorstellungen zur Pathogenese aIUWR.....	9
1.3 DIE ENTWICKLUNG VON TIERMODELLEN ZUR UNTERSUCHUNG DER aIUWR .....	11
1.3.1 aIUWR durch Gefäßligatur bzw. durch Verkleinerung der plazentaren Austauschfläche.....	11
1.3.2 aIUWR durch maternale Ernährungseinschränkung und andere Tiermodelle der aIUWR.....	12
1.3.3 Die sich natürlich entwickelnde aIUWR beim Schwein.....	13
a) Das normalgewichtige Schwein als Tiermodell .....	13
b) Das wachstumsretardierte Schwein als Tiermodell.....	14
1.4 ZIEL DER ARBEIT .....	16
<b>2. MATERIAL UND METHODE .....</b>	<b>17</b>
2.1 VERSUCHSTIERE .....	17
2.2 VERSUCHSABLAUF .....	20
2.2.1 Erfassung der Verteilung der Geburtsgewichte einer Population neugeborener Ferkel (Tiergruppe A) zur Kennzeichnung eines Tiermodells der intrauterinen Wachstumsretardierung.....	20
2.2.2 Untersuchungen physiologischer Merkmale neugeborener Ferkel mit intrauteriner Wachstumsretardierung (Tiergruppen B und C) .....	20
2.2.2.1 Morphometrische und hormonelle Untersuchungen (Tiergruppe B).....	20
a) Vorbereitung der Versuchstiere der Gruppe B .....	20
b) Bestimmung verschiedener Organgewichte und der Dünndarmlänge .....	21
c) Bestimmung der Volumina von Nebennierenmark und -rinde.....	21
d) Bestimmung hormoneller Parameter .....	22
2.2.2.2 Häodynamische und laborchemische Untersuchungen (Tiergruppe C).....	22
a) Vorbereitung der Versuchstiere der Gruppe C .....	22
b) Bestimmung der Blutparameter.....	23
c) Bestimmung der Katecholamine.....	23
d) Bestimmung der Herzkreislaufparameter .....	24
e) Bestimmung der Parameter des Vorderhirnstoffwechsels.....	26
2.3 STATISTISCHE ANALYSE .....	26

<b>3.</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>27</b>
3.1	VERTEILUNG DER GEBURTSGEWICHTE UND DER TIERE PRO WURF (TIERGRUPPE A)...	27
3.1.1	Wurfgröße .....	27
3.1.2	Verteilung der Geburtsgewichte .....	29
3.2	UNTERSUCHUNGEN MORPHOMETRISCHER UND FUNKTIONELLER MERKMALE NEUGEBORENER FERKEL MIT ASYMMETRISCHER INTRAUTERINER WACHSTUMS- RETARDIERUNG (TIERGRUPPE B, B', B'' UND C).....	30
3.2.1	Einfluss von aIUWR auf ausgewählte morphometrische und hormonelle Parameter bei neugeborenen Ferkeln (Tiergruppe B, B' und B'').....	30
3.2.2	Einfluss von aIUWR auf ausgewählte hämodynamische und laborchemische Parameter bei neugeborenen Ferkeln (Tiergruppe C).....	35
<b>4.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>40</b>
4.1	GRUPPENZUORDNUNG NEUGEBORENER FERKEL ALS ASYMMETRISCH INTRAUTERIN WACHSTUMSRETARDIERT ANHAND DES GEBURTSGEWICHTES.....	40
4.2	CHARAKTERISIERUNG DES TIERMODELLS DER NATÜRLICH VORKOMMENDEN FORM DER AIUWR BEIM NEUGEBORENEN FERKEL .....	42
4.2.1	Wurfgröße und Verteilung der Geburtsgewichte .....	42
4.2.2	Die Beeinträchtigung des Wachstums verschiedener Organe bei der aIUWR ....	43
a)	Überblick der Wachstumseinschränkung verschiedener Organe .....	43
b)	Verschieden stark ausgeprägte Wachstumseinschränkungen im ZNS.....	44
c)	Die Wachstumseinschränkung des Dünndarms .....	45
4.2.4	Die Bedeutung verschiedener Hormone bei der aIUWR .....	45
a)	IGF 1 .....	46
b)	Insulin .....	47
c)	Schilddrüsenhormone .....	48
d)	Die Rolle der Nebennieren bei der aIUWR.....	49
	Nebennierenmorphologie und Kortisol.....	49
	Katecholamine .....	51
4.2.5	Blutparameter bei der aIUWR.....	52
4.2.6	Die Durchblutung verschiedener Organe, Systemkreislaufparameter und der Vorderhirnstoffwechsel bei aIUWR.....	54
4.3	SCHLUSSFOLGERUNGEN.....	56
<b>5.</b>	<b>LITERATUR .....</b>	<b>58</b>
	DANKSAGUNG.....	67
	LEBENS LAUF .....	68
	EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG .....	69

## Zusammenfassung

Die intrauterine Wachstumsretardierung (IUWR) stellt nach wie vor ein Hauptproblem der Geburtshilfe und Perinatalmedizin dar. Da zahlreiche Ursachen für eine pathologische Wachstumseinschränkung bekannt sind, handelt es sich bei IUWR um einen Symptomkomplex, der mit erhöhter perinataler Morbidität und Mortalität sowie Langzeitfolgen einhergeht. Statistisch betrachtet sind primär fetale Ursachen einer IUWR selten. Durch ihre Assoziation mit kongenitalen Malformationen und die oft ausgeprägte Wachstumsretardierung besteht eine schlechte Langzeitprognose. Gemeinsames und zentrales Merkmal der maternal vermittelten Ursachen für IUWR ist die Beeinträchtigung der fetalen Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen. Hierdurch sind gut zwei Drittel aller Fälle mit IUWR bedingt. Jedoch lassen sich unter klinischen Gegebenheiten bis heute in 40% aller Fälle mit IUWR keine klaren Ursachen der Wachstumsretardierung ermitteln. Deshalb erscheint die morphometrische Klassifikation der IUWR durch Quantifizierung der Proportionalität des neugeborenen Individuums (symmetrische bzw. asymmetrische IUWR) als die am häufigsten in der Literatur verwendete Einteilung immer noch hilfreich und zeitgemäß.

Die häufigere asymmetrische Form der intrauterinen Wachstumsretardierung (aIUWR) entwickelt sich meist im letzten Trimenon aufgrund einer gestörten Versorgung des Feten. Die reduzierte Wachstumsgeschwindigkeit des Feten in der späten Gestationsperiode aufgrund zunehmender Progression einer Malnutrition ist offensichtlich ein koordinierter Adaptationsprozess, der das intrauterine Überleben ermöglicht. Dabei stellt dieser Adaptationsprozess ein Zwischenstadium dar. Er passt einen reduzierten Bedarf an die verminderte nutritive Versorgung an und verhindert so zunächst ein Ungleichgewicht zwischen transplazentarem Angebot und fetalem Erfordernis. Bei kritischer Progression der Mangelversorgung droht eine Dekompensation der fetalen Versorgung, die oft akut auftritt und als progrediente Gaswechselstörung mit fetaler Asphyxie verbunden ist. Dieser Zustand vitaler Bedrohung impliziert die Gefahr cerebraler Schädigung und kann zum Tod des Feten führen.

Inzwischen ist nachgewiesen worden, dass nicht nur die asphyxiebedingten neurologischen Folgen die Langzeitprognose von Kindern mit aIUWR wesentlich belasten. Die Prozesse der chronischen intrauterinen Malnutrition ohne Dekompensation des Gasaustausches verändern die Krankheitsneigung für wichtige „Zivilisationskrankheiten“, wie arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus Typ 2 sowie deren Komplikationen. Da bis heute alle Versuche zur therapeutischen Korrektur intrauteriner Malnutrition (mit Ausnahme der mütterlichen Fehl- bzw.

Unterernährung) gescheitert sind, erscheint es besonders dringlich, gestörte strukturelle und funktionelle Entwicklungen möglichst frühzeitig zu beeinflussen. Jedoch sind bislang nur in unzureichendem Maße pathogenetisch orientierte Untersuchungen zur näheren Aufklärung der Folgen von aIUWR im Neugeborenenalter durchgeführt worden. Durch derartige Studien kann man zu einem besseren Verständnis der akuten Auswirkungen und der Beeinflussbarkeit von Langzeitfolgen der aIUWR gelangen.

Wir untersuchten in einer statistisch reliablen Stichprobe neugeborener Ferkel die Verteilung der Körpergewichte und deren Zusammenhang mit der Wurfgröße. Anhand der Verteilung der Geburtsgewichte wurden Gewichtsklassen festgelegt. Durch morphometrische, hormonelle und hämodynamische Untersuchungen wurden die Gewichtsklassen mit unbeeinträchtigtem und eingeschränktem intrauterinen Wachstum ermittelt, die asymmetrische Form der IUWR festgestellt und die Auswirkungen der aIUWR in verschiedenen Bereichen charakterisiert.

Mit der hier ausgeführten Kennzeichnung der Versuchstiergruppe „aIUWR“ als Tiermodell der kompensierten asymmetrischen intrauterinen Wachstumsretardierung des reif geborenen Neugeborenen wurde die experimentelle Grundlage für systematische Untersuchungen verschiedener Organsysteme unter kliniktypischen Belastungszuständen gelegt. Wir wiesen das natürliche Vorkommen von aIUWR beim Schwein nach und zeigten, dass durch morphometrische Kennzeichnung ein gut definierter Zustand von aIUWR beim neugeborenen Ferkel mit großer Ähnlichkeit zur aIUWR beim Menschen verifiziert werden kann. Durch Gruppenzuordnung der Versuchstiere allein anhand des Geburtsgewichts und die Erfassung des individuellen Gesundheitszustandes mit Hilfe der Kriterien zur Vitalitätseinschätzung von neugeborenen Ferkeln wurde ein praktikabler und kostengünstiger Zugang erreicht, um Untersuchungsreihen mit Versuchsgruppen durchzuführen, die hinsichtlich der Wachstumsparameter und des Vitalitätszustandes homogen und gut charakterisiert sind.

Weiterführende Untersuchungen sind erforderlich, um die zugrunde liegenden Mechanismen der bei aIUWR im Neugeborenenalter auftretenden Alterationen und deren Bedeutung für die Langzeitfolgen aufzuklären. Eine besonders dringliche Herausforderung wird dabei der Beitrag zur Beeinflussbarkeit offensichtlich langfristig prägender Auswirkungen intrauteriner Malnutrition sein.



## 1. Einleitung

### 1.1 *Die klinische Bedeutung der intrauterinen Wachstumsretardierung*

Die intrauterine Wachstumsretardierung (IUWR) stellt nach wie vor ein Hauptproblem der Geburtshilfe und Perinatalmedizin dar. Sie ist neben der Frühgeburtlichkeit der Hauptrisikofaktor für die perinatale Morbidität und Mortalität, letztere erreicht gegenüber der normal gewachsener Babys vier- bis 10-fach höhere Werte (Chiswick 1985). Darüber hinaus wird seit einigen Jahren dem Zusammenhang von vermindertem pränatalem Wachstum mit Erkrankungen des Erwachsenen zunehmendes Interesse gewidmet. So konnte eine starke Assoziation der IUWR mit Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, Dyslipidämie und ischämischer Herzkrankheit festgestellt werden (Gennser et al. 1988, Barker 1994).

IUWR liegt per definitionem bei einem Neugeborenen vor, dessen Geburtsgewicht und/oder Geburtslänge unterhalb der 10. Perzentile der auf das Gestationsalter bezogenen Standardverteilung liegt und welches aufgrund eines pathologischen Prozesses in seinem fetalen Wachstum eingeschränkt wurde und/oder wird (Wollmann 1998a).

Jedoch berücksichtigt diese statistisch begründete Definition nicht solche Wachstumsretardierungen, bei denen durch intrinsische oder extrinsische Ursachen das vorhandene (aber im Einzelfall unbekannte) Wachstumspotential nicht ausgeschöpft werden kann, aber die festgelegte Grenze (z. B. 10. Perzentile der auf das Gestationsalter bezogenen Geburtsgewichtverteilung) nicht unterschritten wird. Auch hier sind sowohl perinatale Gefährdung als auch Langzeitfolgen zu vermuten. Demgegenüber ist von einer Wachstumseinschränkung aufgrund eines pathologischen Prozesses nur bei etwa der Hälfte der Kinder auszugehen, die mit einem Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile der für das Gestationsalter gegebenen Normalverteilung geboren werden und die als „small for gestational age“ bezeichnet werden (Goldenberg und Cliver 1997). Der übrige Teil dieser Population repräsentiert den unteren Normbereich der Geburtsgewichtverteilung (Schneider und Schneider 2000) und ist nicht mit erhöhter intrauteriner und perinataler Gefährdung behaftet.

Die Folgen der genetisch bedingten IUWR werden bis heute generell als schwerwiegend und therapeutisch kaum beeinflussbar betrachtet. Hingegen kann bei den auf Mangelversorgung basierenden Formen die Prognose durch möglichst frühzeitiges Erkennen mit dem Ziel rechtzeitiger Schwangerschaftsbeendigung und optimaler perinataler Versorgung deutlich verbes-

sert werden. Insgesamt sind die Kenntnisse über die unmittelbaren Ursachen der intrauterinen Wachstumspathologie immer noch lückenhaft, denn etwa 40% der IUWR müssen derzeit noch als „idiopathisch“ bezeichnet werden (Wollmann 1998a). Darüber hinaus ist die Pathogenese der Langzeitmorbidity nach IUWR noch weitgehend unklar. Jedoch sind nach epidemiologischen Studien chronische Erkrankungen des Erwachsenenalters wie z. B. Diabetes mellitus Typ 2 und arterielle Hypertonie sowie Epilepsie und geistige Retardierung offensichtlich eng mit den Folgen einer fetalen Mangelversorgung während der intrauterinen Lebensphase assoziiert (Barker 1994, Yamaguchi et al. 1997).

Aufgrund der Tragweite dieser intrauterin bedingten Langzeitfolgen erscheint es dringend erforderlich, durch pathogenetische Forschung den Erkenntnisstand über die komplexen Zusammenhänge zwischen gestörter nutritiver Versorgung des Feten, den dadurch induzierten adaptiven Prozesse und den (offensichtlich zum Teil lebenslang andauernden) prägenden, strukturellen und funktionellen Einflüssen zu verbessern.

Die eigenen tierexperimentellen Untersuchungen, die Grundlage der hier vorgelegten Arbeit sind, ordnen sich in diese Aufgabenstellung ein. Durch morphometrische Kennzeichnung konnte ein gut definierter Zustand asymmetrischer intrauteriner Wachstumsretardierung (aIUWR) beim neugeborenen Ferkel verifiziert werden (Bauer et al. 1998b). Die Nutzung dieses Tiermodells eröffnete bereits die Möglichkeit zur systematischen Untersuchung der Folgen von aIUWR auf Struktur und Funktion von Skelettmuskulatur und Nieren sowie die Hirndurchblutungsregulation, den oxidativen Hirnstoffwechsel und den cerebralen Dopaminstoffwechsel in der Neugeborenenperiode (Bauer et al. 2000b, Bauer et al. 2000c, Bauer et al. 1998a).

## **1.2 Ätiopathogenese und Klassifikation der IUWR**

Die heute bekannten Ursachen für eine pathologische Wachstumseinschränkung sind vielfältig, basierend auf klinischen Beobachtungen wurden verschiedene Klassifikationen für intrauterin wachstumsretardierte Früh- und Neugeborene entwickelt. Die Differenzierung der IUWR nach verschiedenen Ätiologien (s. Tab. 1) ermöglicht eine differenzierte Beurteilung des klinischen Verlaufes, des Schweregrades sowie der Prognose der Wachstumsretardierung.

**Tab. 1:** Ätiologische Einteilung verschiedener Formen von IUWR nach Schneider und Schneider (2000)

---

**Primär fetal (ungestörte Versorgung)**

- Endogen
  - Fehlbildungen
  - Chromosomenanomalien (Trisomie 13, 18, 21)
  - Stoffwechselerkrankungen
- Exogen
  - Intrauterine Infektionen (Röteln, Cytomegalie)
  - Strahlenexposition

**Gestörte Versorgung**

- Präplazentar
    - Sauerstoffmangel (Höhenexposition)
    - Hyperthermie
    - Mangelernährung
    - Toxische Einflüsse (Nikotin, Alkohol, Drogen)
  - Maternale Erkrankungen
    - Anämie
    - Hypertonie/Präeklampsie
    - Chronische Nierenleiden
    - Zyanotische Herzvitien
    - Systemischer Lupus erythematodes
  - Plazentar
    - Plazenta praevia
    - Chromosomen-Mosaik
    - Gestörte Plazentation
- 

Der Anteil der endogenen, primär fetal bedingten Wachstumsstörungen beträgt 10-20%. Diese sind mit Chromosomenanomalien und Fehlbildungen assoziiert und haben eine schlechte Prognose. Genetische Faktoren sind für das fetale Wachstum von essentieller Bedeutung, da bis zu 40% aller Kinder mit chromosomalen Störungen eine IUWR aufweisen (Schneider und Schneider 2000). Infektionen in der Embryofetalzeit sind heute selten, jedoch wegen der auftretenden Fehlbildungen sehr gefürchtet (Wollmann 1998b). Gemeinsames und zentrales Merkmal der maternal vermittelten Ursachen der IUWR ist die Beeinträchtigung der fetalen Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen. Hierdurch sind gut zwei Drittel aller Fälle mit IUWR bedingt (Schneider und Schneider 2000).

Nach heutigem Erkenntnisstand bestimmen offensichtlich weniger die konkreten Ursachen, als vielmehr Zeitpunkt und Ausmaß der Mangelversorgung die fetalen Folgen. Darüber hinaus lässt sich bei 40% aller wachstumsretardierten Neugeborenen die Ursache der IUWR

nicht eindeutig ermitteln (Wollmann 1998b, Schneider und Schneider 2000). Deshalb erscheint die morphometrische Klassifikation der IUWR durch Quantifizierung der Proportionalität des neugeborenen Individuums (Gruenwald 1965) als die am häufigsten in der Literatur verwendete Einteilung immer noch hilfreich und zeitgemäß.

Zur Klassifizierung werden Indizes verwendet, die die Proportionalität morphometrischer Parameter zueinander kennzeichnen, wie etwa das Verhältnis von Körperlänge (bzw. Kopfrumpflänge) zu Körpergewicht, Kopfumfang zu Brustumfang oder die Relation von Organengewichten zueinander (z. B. das Verhältnis von Gehirngewicht zu Lebergewicht). Man unterscheidet danach die symmetrische (Typ I; Kennzeichen: normale Proportion zwischen Kopf, Rumpf und Extremitäten) von der asymmetrischen Form (Typ II, aIUWR; Kennzeichen: überproportional großer Kopf, kleine abdominale Organe) (Chiswick 1985, Kurjak et al. 1978). Dabei ist inzwischen unstrittig, dass die Proportionalität von Neugeborenen ein Kontinuum darstellt und somit eine dichotome Klassifizierung im engeren Sinne nur für die Extremformen zutreffend ist.

### 1.2.1 Die symmetrische Form der IUWR

Die symmetrische Form der IUWR, auch als Typ I der bezeichnet, ist durch eine proportionale Verminderung des Wachstums gekennzeichnet, d.h. sowohl Geburtsgewicht und Körperlänge als auch Kopfumfang sind reduziert. Die Ursachen der symmetrischen Form der IUWR liegen in der frühen Schwangerschaft. Sie tritt insbesondere bei primär fetalen Erkrankungen auf, wobei Fehlbildungen mit 5-15% der Feten mit IUWR den Hauptanteil der Ursachen darstellen. Chromosomenanomalien werden bei 2% und virale Infektionen, insbesondere mit dem Cytomegalievirus, bei etwa 3% der Neugeborenen mit IUWR gefunden (Chiswick 1985). Für das Verständnis der Entstehung der symmetrischen Form der IUWR ist der phasenhafte Ablauf des fetalen Wachstums hilfreich: Einer frühen Periode der Hyperplasie folgt eine mittlere Phase fortschreitender Hyperplasie und beginnender Hypertrophie, an die sich ein letzter Abschnitt anschließt, welcher vorwiegend durch Hypertrophie gekennzeichnet ist (Winick und Noble 1965). Somit ist die symmetrische Form der IUWR das Ergebnis gestörter Zellteilung und/oder gestörten Zellwachstums, welches schon in der frühen Schwangerschaft beginnt. Daraus resultiert neben der oft erheblichen Ausprägung der IUWR und häufig vorhandenen anderen bleibenden Schädigungen eine Wachstumsstörung, die meist in ausgeprägtem Maße postpartal bestehen bleibt (Fancourt et al. 1976).

### 1.2.2 Die asymmetrische Form der IUWR

Das Erscheinungsbild der Neugeborenen mit der asymmetrischen Form der IUWR (aIUWR oder Typ II) ist durch einen überproportional großen Kopf, kleine abdominale Organe und vermindertes subkutanes Fettgewebe charakterisiert (Chiswick 1985). Dieser Typ nimmt in den entwickelten Ländern einen Anteil von etwa 80% der IUWR ein (Kurjak et al. 1978) und entwickelt sich im dritten Trimenon der Schwangerschaft aufgrund gestörter Versorgung des Feten.

Diese eingeschränkte Bereitstellung von Sauerstoff und Nährstoffen wird verständlich, wenn man die physiologische Zunahme des Verhältnisses aus placentarem und fetalem Gewicht (zu Ungunsten des Feten) betrachtet: Während beim Menschen 1g Plazenta am Ende des 2. Monats für nur 0,18g Embryonalgewebe zur Verfügung steht, muss 1g Plazenta in der 40. Woche 7g Fetalgewebe versorgen. Treten nun Störungen der normalerweise bis zum Ende der Schwangerschaft fortschreitenden Plazentareifung auf oder bestehen maternale Hungerzustände, so kann in der späten Gestationsperiode nach Ausschöpfung der vorher bestehenden erheblichen Kapazitätsreserve die placentare Versorgungsleistung limitiert werden. Somit liegt der aIUWR eine progressive Funktionseinschränkung des placentaren Stoffaustausches zugrunde, die zu einer schweren fetalen Schädigung und letztlich auch zu Frühgeburtlichkeit und Totgeburt führen kann. So ist es auch nicht verwunderlich, dass 15-35% der Kinder mit aIUWR zu früh geboren werden und der Anteil der Neugeborenen mit aIUWR unter den Frühgeborenen etwa 3-fach erhöht ist (Wollmann 1998a).

### 1.2.3 Die Bedeutung der Plazenta bei der Steuerung des fetalen Wachstums

Ursächlich für die klinisch häufigere asymmetrische Form der IUWR ist die verminderte Versorgung des Feten mit Sauerstoff und Nährstoffen via Plazenta. Dabei induziert der placentare Aminosäuren- und Glukosetransfer die fetale Insulinsekretion. Diese wiederum steigert die Freisetzung des fetalen Insulin like growth factor 1 (IGF 1), welchem bei der Steuerung des intrauterinen Wachstums eine besondere Bedeutung zukommt (Gluckman und Harding 1997, Schneider und Schneider 2000). Des Weiteren scheint die Plazenta zur Regulation des fetal zirkulierenden IGF 1 beizutragen, indem sie bei zu hohen Konzentrationen IGF 1 aufnimmt und bei zu niedrigen freisetzt (Evain-Brion et al. 1992). Die Bedeutung des IGF-Systems, bei welchem neben IGF 1 auch IGF 2 die placentare Entwicklung und das fetalen Wachstum steuert (Fowden 1995), konnte eindrucksvoll an einer Untersuchung von Mäusen mit einer

Deletion des IGF 2-Gens gezeigt werden. Bei diesem handelt es sich um ein „imprinted“ Gen. Das bedeutet, dass es nur von einem der elterlichen Chromosomen, und zwar vom väterlichen, exprimiert wird (Reik und Walter 2001). Durch die bei der Deletion dieses Gens ausbleibende Wirkung des IGF 2 auf die Plazenta wurde deren Wachstum reduziert. Der kompensatorisch zur verminderten passiven Permeabilität von Aminosäuren anfangs gesteigerte aktive Aminosäuretransfer wurde schließlich auch vermindert, was in der Spätfetalperiode zu einer asymmetrischen Wachstumsretardierung führte (Constancia et al. 2002).

Bei einem Ungleichgewicht zwischen dem Bedarf und der Versorgung des Feten mit Nährstoffen und Sauerstoff, welches sich insbesondere im letzten Schwangerschaftsdrittel infolge des exponentiellen Anstiegs des fetalen Gewichts entwickeln kann, kommt es zu plazentaren Kompensationsmechanismen. Dabei bewirkt die Hypervaskularisierung und frühzeitige Ausreifung der Endzotten eine Funktionssteigerung der Plazenta (Schneider und Schneider 2000). Tierexperimentell konnte eine Substratverteilung zwischen Plazenta und Fetus mit einer Einschränkung des Verbrauchs durch die Plazenta in Situationen ungenügender Versorgung gezeigt werden (Owens et al. 1989b). Der bei aIUWR häufig spätfetal reduzierte plazentare Transfer von Glukose und Aminosäuren (Jansson und Persson 1990, Sibley et al. 1997, Ashworth et al. 2001) kann als Dekompensation der plazentaren Adaptation an die verminderte Versorgung verstanden werden.

Die bei normalgewichtigen Feten im Vergleich zu den mütterlichen wesentlich niedrigeren Glukokortikoidplasmakonzentrationen (Campbell und Murphy 1977) werden vermutlich durch die Aktivität der plazentaren 11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 (11 $\beta$ -HSD 2) bedingt (Lopez-Bernal et al. 1980). In aIUWR-Feten versorgenden Plazentae ist ein relativer Mangel dieses Enzyms nachgewiesen worden, welcher einen erhöhten fetalen Glukokortikoidspiegel zur Folge hat. Dieser könnte das fetale Wachstum verändern und spätere Krankheiten wie beispielsweise Hypertonie „programmieren“. Der Zusammenhang von verminderter 11 $\beta$ -HSD 2-Aktivität und reduziertem Geburtsgewicht wurde tierexperimentell bestätigt (Benediktsson et al. 1993).

Kürzlich konnte eine strenge Korrelation der Serumkonzentration des „pregnancy-associated plasma protein-A“ (PAPP-A) im ersten Trimenon mit dem Geburtsgewicht identifiziert werden. Das im Trophoplast exprimierte PAPP-A wirkt als Protease der Bindungsproteine der IGFs (IGFBP) und könnte somit durch Erhöhung des ungebundenen Anteils der IGFs deren wachstumsstimulierenden Effekt verstärken (Smith et al. 2002), so dass bei verminderter

PAPP-A-Konzentration im Zusammenhang mit IUWR eine Verminderung der IGF-Wirkung zu erwarten ist.

#### 1.2.4 Aktuelle Vorstellungen zur Pathogenese der aIUWR

Der Begriff „Wachstumsretardierung“ wird nur einem Teil der morphologischen und funktionellen Veränderungen der betroffenen Feten gerecht. Die Verringerung der Wachstumsrate als Folge intrauteriner Mangelerkrankung stellt einen sinnvollen Adaptationsprozess dar, welcher dem Feten das Überleben ermöglicht (Warshaw 1985). Die Wachstumsreduktion wird hauptsächlich durch Veränderung des endokrinen Milieus erreicht, vermutlich durch verminderte IGF 1-Aktivität (Gluckman und Harding 1997) als Antwort auf den gestörten plazentaren Transfer von Nährstoffen und Sauerstoff (Oliver et al. 1993). Durch die fetale Minderversorgung wird die Reduktion anabolischer Prozesse bis hin zu deren Stillstand initiiert (Han und Hill 1994). So kann durch verminderten fetalen Substratverbrauch in der kompensierten Phase der Mangelversorgung ein lebensbedrohliches Ungleichgewicht zwischen plazentarem Angebot und fetalen Bedarf an Nährstoffen und Sauerstoff vermieden werden. Neben der Verringerung der Wachstumsrate lassen sich bei zunehmender Minderversorgung noch andere Veränderungen wachstumsretardierter Feten als sinnvolle Adaptation an den eingeschränkten plazentaren Transfer von Nährstoffen und Sauerstoff verstehen (Henderson Smart 1995), insbesondere die Umverteilung im arteriellen Kreislauf des Feten mit bevorzugter Perfusion lebenswichtiger Organe wie des Gehirns, des Herzens und der Nebennieren (Wladimiroff und van-Bel 1987, Yaffe et al. 1987) sowie verminderte fetale Bewegungsaktivität einschließlich der Atembewegungen (Harding et al. 1983).

Die Mechanismen, welche diesem Phänomen zugrunde liegen, sind noch nicht geklärt. Jedoch scheint den bei diesen Feten erhöhten Plasmakonzentrationen von Glukokortikoiden, anderen Steroidhormonen und Katecholaminen eine besondere Bedeutung bei der Pathogenese der aIUWR zuzukommen, da diese Hormone verschiedenartige Einflüsse auf die neuronale Reifung, insbesondere die Mechanismen der Neurotransmitterfreisetzung ausüben (Amiel Tison und Pettigrew 1991). Die Anpassung im Herz-Kreislauf-System des Fetus an Sauerstoffmangel ist mit einem Anstieg von Katecholaminen im Plasma verbunden, die über vasokonstriktorische Einwirkung die Blutzufuhr zu peripheren Körperpartien einschließlich der Muskulatur

sowie zur Niere und dem Darmtrakt drosseln. Für diese Reaktion scheint eine Hypoxie im Bereich des Hirnstamms verantwortlich zu sein (Jensen et al. 1987, Cohen et al. 1982).

Die Veränderungen, die bei einem Feten mit aIUWR als dessen Adaptation an seine Mangelversorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen auftreten, führen nach Ausschöpfung der kompensatorischen Veränderungen (reduziertes Wachstum, plazentare Adaptation mit u. a. Hypervaskularisierung und Ausreifung der Endzotten, Kreislaufumverteilung zu Gunsten lebenswichtiger Organe) zur Dekompensation der fetalen Anpassung bis hin zur Asphyxie und schließlich zum Tod (Henderson Smart 1995). Dabei stellen nicht alle adaptativen Vorgänge Retardierungen dar, einige sind Ausdruck einer beschleunigten fetalen Entwicklung. So zeigen wachstumsretardierte Feten gegenüber gleichaltrigen Normalgewichtigen reifere Atemmuster mit größerer Regelmäßigkeit der Atemzüge und niedrigerer Atemfrequenz, welche sich physiologisch erst gegen Ende der Schwangerschaft einstellen (Dornan et al. 1984). Neugeborene mit aIUWR können gegenüber Normalgewichtigen gleichen Alters bezüglich neurologischer Fähigkeiten 3-4 Wochen reifer sein (Amiel Tison und Pettigrew 1991). Die beschleunigte Reifung der Skelettmuskulatur neugeborener Ferkel mit aIUWR zeigt sich im Vergleich mit normalgewichtigen Tieren u. a. durch größere isometrische Kraftentwicklung sowie eine weiter fortgeschrittene Konversion von unreifen glykolytischen Typ II-Fasern hin zu reiferen oxidativen Typ I-Fasern (Wank et al. 2000).

Obwohl die im Laufe der Erkenntnisgewinnung beobachteten und nebeneinander vorhandenen verzögerten und beschleunigten Vorgänge in verschiedenen Bereichen der fetalen Entwicklung durch den Begriff „Wachstumsretardierung“ nur unzureichend beachtet werden, reflektiert dieser Ausdruck die Entwicklung des Erkenntnisprozesses der pathophysiologischen Hintergründe, welcher in die aktuelle Vorstellung der sinnvollen Adaptation an eine vorhandene Mangelversorgung zur Vermeidung einer letalen Dekompensation mündete.



### **1.3 Die Entwicklung von Tiermodellen zur Untersuchung der aIUWR**

Zur Untersuchung der pathophysiologischen Hintergründe der aIUWR des menschlichen Feten bedarf es wie auf vielen anderen Gebieten der Medizin Studien an Tieren und der Erkenntnisübertragung auf die Gegebenheiten beim Menschen. Obwohl viele Aspekte der aIUWR durch pränatale Diagnostik am Menschen selbst studiert werden können, sind insbesondere grundlegende morphologische und funktionelle Veränderungen ethisch vertretbaren Untersuchungen oft unzugänglich. Deshalb wurden verschiedene Tiermodelle entwickelt, welche die charakteristischen Merkmale der menschlichen aIUWR nachzustellen versuchen und einen entscheidenden Anteil an der Aufklärung deren Ätiopathogenese haben (Evans et al. 1984).

#### **1.3.1 aIUWR durch Gefäßligatur bzw. durch Verkleinerung der placentaren Austauschfläche**

Für die meisten Untersuchungen der aIUWR wurden Tiermodelle entwickelt, bei denen verschiedene Grade der Wachstumsretardierung als Folge chirurgischer Eingriffe durch die Einschränkung der placentaren Blutversorgung erzielt wurden. Diese Technik wurde erstmals von Wigglesworth an der Ratte angewendet, wobei eine einseitige Ligatur der Arteria uterina im letzten Trimenon erfolgte (Wigglesworth 1964). Die so beeinträchtigten Feten zeigen die klinischen Charakteristika der aIUWR mit reduziertem Körpergewicht und erhöhtem Quotienten aus Hirn- und Lebergewicht („brain-liver-ratio“). Es schlossen sich ähnliche Untersuchungen an verschiedenen anderen Spezies wie dem Meerschwein (Lafeber et al. 1984), dem Rhesusaffen (Hill et al. 1971, Myers et al. 1971) und dem Hasen an (Harel et al. 1978).

Die Methode der uterinen Arterienligatur weist die Einschränkung auf, dass Fetus und Mutter dem Einfluss einer Narkose ausgesetzt sind. Außerdem scheint die drastisch veränderte Versorgungssituation des Feten nach abrupter Ligatur einer uterinen Arterie mit eingeschränkten Kompensationsmöglichkeiten nur eine Annäherung an die natürlichen Charakteristika der aIUWR darzustellen, da sich die placentare Versorgungsinsuffizienz bei der humanen aIUWR allmählich in der späten Schwangerschaft entwickelt (Thordstein 1991). Eine adäquate Weiterentwicklung von Restriktionsmodellen uteriner Durchblutung konnte beim Schaf durch partielle Okklusion der maternalen Arteria iliaca communis erreicht werden, welche zu den

charakteristischen Merkmalen asymmetrischer Wachstumsretardierung des Fetus führt (Lang et al. 2003).

Eine weitere verbreitete Methode zur Induktion einer aIUWR beim Schaf besteht darin, die plazentare Austauschfläche über eine Verminderung der Anzahl der Korylliden (durch Plazentasepten unterteilte Areale der Plazenta) des Uterus zu reduzieren. Dies erfolgt durch prekonzeptionale chirurgische Entfernung von Teilen der endometrialen Karunkel (Alexander 1964, Owens et al. 1989a). Dabei wird der Fetus von Narkoseeinflüssen verschont, jedoch bleibt das plazentare Wachstum eingeschränkt, was sich in einer Zunahme des Quotienten der fetalen und plazentaren Masse zeigt. Diese ist untypisch für die humane aIUWR, bei der die plazentare Funktion erst spät in der Schwangerschaft beeinträchtigt wird (Owens et al. 1986). Diesem Umstand konnte durch die periodische Embolisation plazentarer Gefäße am Schaf mittels Dauerkatheter Rechenschaft getragen werden (Creasy et al. 1972), da die Pathogenese der so hervorgerufenen Wachstumsretardierung der Pathogenese einiger Formen humaner aIUWR nahe zu kommen scheint, wie z. B. bei Autoimmunerkrankungen und Vaskulitiden, die zu Plazentainfarkten und Nekrosen führen. Allerdings ist diese Methode wegen der notwendigen Dauerkatheterisierung schwierig vom Schaf auf andere Versuchstiere wie z. B. Nager übertragbar (Thordstein 1991).

### 1.3.2 aIUWR durch maternale Ernährungseinschränkung und andere Tiermodelle der aIUWR

Viele Untersuchungen nutzten die Einschränkung des fetalen Wachstums durch Verminderung der maternalen Kalorienzufuhr (Anderson und Hard 1978) oder durch Proteinmangelernährung (Resnick et al. 1979, Langley Evans und Nwagwu 1998), wodurch bei den wachstumsretardierten Nachkommen neben basalen strukturellen Veränderungen in einigen Untersuchungen auch die Erhöhung des systolischen Blutdrucks im frühen Erwachsenenalter festgestellt wurde (Langley Evans und Nwagwu 1998). Beim Schwein konnte durch Proteinmangeldiät des Muttertiers während der Tragzeit eine Reduktion der Geburtsgewichte beobachtet werden, wobei dieses Gewichtsdefizit gegenüber den Nachkommen normal gefütterter Tiere auch im späteren Leben nicht aufgeholt wurde (Schoknecht et al. 1993).

Eine Einschränkung der Methode der maternalen Ernährungsrestriktion zur Induktion einer aIUWR entsteht durch die primäre Beeinflussung der Mutter, durch welche generalisierte Effekte mit endokrinologischen und metabolischen Veränderungen zu erwarten sind; darüber hinaus bleibt der plazentare Gasaustausch vermutlich unbeeinträchtigt. Hingegen kommt der

plazentaren Insuffizienz mit eingeschränkter fetaler Nährstoff- und nachfolgend Sauerstoffversorgung bei der humanen aIUWR in den Industrieländern eine wesentliche pathophysiologische Bedeutung zu (Thordstein 1991).

Neben den dargestellten Methoden zur Induktion einer aIUWR wurden verschiedene chemische Agenzien wie z. B. Cadmium in der Nahrung (Überblick in Lin und Evans 1984), äußerer Stress, z. B. erhöhte Umgebungstemperatur der trächtigen Ratte (Hensleigh und Johnson 1971) und atmosphärische Hypoxie (van Geijn et al. 1980) angewendet, um deren Einfluss auf das intrauterine Wachstum zu überprüfen. Zur Untersuchung von Charakteristika der aIUWR, die sich auf dem Boden einer plazentaren Insuffizienz entwickelt, sind diese Modelle weniger gut geeignet. Jedoch waren sie wertvoll, um die Bedeutung einzelner Faktoren der komplexen Pathogenese von aIUWR kennzeichnen zu können.

### 1.3.3 Die sich natürlich entwickelnde aIUWR beim Schwein

Da sich neben dem Mensch (Gruenwald 1965) bei verschiedenen Säugetierarten wie Schwein (Widdowson 1971), Schaf (Jensen et al. 1999), Kaninchen (Flake et al. 1987) und Meerschwein (Saintonge und Rosso 1981) ohne offensichtliche äußere Ursachen Feten mit aIUWR entwickeln können, die übereinstimmend Zeichen humaner asymmetrischer Wachstumseinschränkung aufweisen, stellen diese Tiere eine gute Möglichkeit zur Untersuchung der pathophysiologischen Charakteristika bei aIUWR dar. Widdowson untersuchte erstmals die auf natürlichem Weg entstandenen wachstumseingeschränkten Geschwister normalgewichtiger Ferkel (Widdowson 1971).

#### **a) Das normalgewichtige Schwein als Tiermodell**

Das in der medizinischen Forschung etablierte Tiermodell Schwein (Hill 1985) ist dem Menschen anatomisch und physiologisch ähnlich, insbesondere das neugeborene Schwein zeigt verglichen mit anderen Tiermodellen eine Reihe von wesentlichen Übereinstimmungen mit dem neugeborenen Menschen, wobei unter anderem Reifegrad und Wachstumsmuster des Gehirns (Dobbing und Sands 1979), Merkmale der Thermoregulation (Mount 1966, Glauser 1966), sowie kardiovaskuläre und autonome Funktionen (Buckley 1986, Gootman 1986) vergleichbar sind. Der so genannte “brain growth spurt“, eine Periode beschleunigter Entwick-

lung und gesteigerten Massezuwachses des Gehirns, ist durch eine erhöhte cerebrale Vulnerabilität gegenüber Ernährungs- und anderen Wachstumseinschränkungen charakterisiert. Da diese gesteigerte Vulnerabilität des Gehirns bei der Pathophysiologie der aIUWR eine wesentliche Rolle spielt, ist der Zeitspanne des “brain growth spurt“ bezüglich der Geburt bei der Auswahl eines aIUWR-Tiermodells entsprechende Bedeutung beizumessen. Während beispielsweise Meerschwein, Schaf und Affe pränatale Hirnentwickler sind, findet der “brain growth spurt“ bei Ratte und Hase nach der Geburt statt. Im Gegensatz dazu zeigen Mensch und Schwein eine perinatal beschleunigte Hirnentwicklung (Dobbing und Sands 1979). Darüber hinaus ermöglicht das neugeborene Ferkel aufgrund seiner anatomischen Gegebenheiten eine nebenwirkungsarme Messung von Herzkreislaufparametern, die an eine invasive Technik (Katheterverlegung, wiederholte Blutentnahmen) gebunden sind.

## **b) Das wachstumsretardierte Schwein als Tiermodell**

Neben den genannten Vorteilen, die das normalgewichtige Schwein als Tiermodell auszeichnen, ist das auf natürlichem Wege entstandene wachstumseingeschränkte Schwein für Untersuchungen der akuten und auch chronischen Auswirkungen von asymmetrischer Wachstumsretardierung in der Neonatalperiode gut geeignet, weil es ein dem Menschen ähnliches Wachstumsmuster aufweist und normal gewachsene Geschwistertiere als Kontrolltiere in experimentellen Untersuchungen zur Verfügung stehen (Cooper 1975, Flecknell et al. 1981).

Beim Schwein ist die sich natürlich entwickelnde aIUWR durch plazentare Insuffizienz bedingt. Der plazentare Blutfluss zeigt sowohl mit dem fetalen als auch dem plazentaren Gewicht eine positive Korrelation (Wootton et al. 1977). Das fetale Wachstum ist wie auch bei anderen Spezies (Sibley et al. 1997) mit dem plazentaren Aminosäuretransport assoziiert. Plazentae, die wachstumsretardierte Schweinefeten versorgen, weisen eine verminderte Kapazität für den Transport der essenziellen Aminosäure Leucin auf (Ashworth et al. 2001). Bei diesen Feten sind die Plasmakonzentrationen essentieller Aminosäuren reduziert (Ashworth und McArdle 1999).

Darüber hinaus besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen fetaler Größe und der Aktivität der plazentaren 11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 (11 $\beta$ -HSD 2) (Klemcke 2000), welche für den schnellen Abbau maternaler Glukokortikoide zum Schutz des Feten vor erhöhten Konzentrationen dieser erforderlich ist (Klemcke und Christenson 1996).

Aktuelle Untersuchungen zeigen, dass erhöhte Kortisolspiegel im kleinsten Fetus eines Wurfs (Tag 100, Tragzeit 114 Tage) nicht durch erhöhte ACTH-Plasmakonzentrationen hervorgerufen werden und deshalb durch verminderte 11 $\beta$ -HSD 2-Aktivität oder gesteigerte Produktion in den Nebennieren dieser Feten bedingt sind (Nwagwu et al. 2002). Plasmakortisolkonzentrationen korrelieren indirekt mit dem Körpergewicht zur Geburt (Wise et al. 1991) sowie am 3. und 7. Lebenstag (Klemcke et al. 1993), wobei an diesen beiden postpartalen Tagen eine indirekte Korrelation zwischen dem Geburtsgewicht und dem der beiden Nebennieren sowie der Ansprechbarkeit von Nebennierenzellen auf ACTH in vivo gezeigt wurde (Klemcke et al. 1993). Die Autoren vermuten, dass Unterschiede in der Sensitivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse pränatal entstehen und durch veränderte Expression von Glukokortikoidrezeptoren im fetalen Hippokampus (welcher in die Rückkopplungskontrolle der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse involviert ist) beeinflusst werden.

Die Pathogenese des Zusammenhangs von Kortisolkonzentrationen und fetaler Größe ist noch nicht vollständig geklärt. Bei Schaffeten wird durch Kortisol die Genexpression von IGF 1 und IGF 2 supprimiert (Fowden et al. 1998). Dadurch könnten hohe Kortisolkonzentrationen die fetale Wachstumsrate reduzieren. Die frühe Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse scheint den kortisolinduzierten Übergang von Zellproliferation zu Zelldifferenzierung zu fördern und somit zu einer bezüglich des Entwicklungsstandes des Feten verminderten Wachstumsrate zu führen (Ashworth et al. 2001).

In Analogie zu dem aus epidemiologischen Untersuchungen bekannten Zusammenhang von niedrigem Geburtsgewicht und arterieller Hypertonie im Erwachsenenalter (Barker et al. 1989) konnte eine Erhöhung des basalen mittleren arteriellen Blutdrucks im Alter von drei Monaten bei Schweinen mit niedrigem Geburtsgewicht gezeigt werden (Poore et al. 2002).

Die Vermutung, dass begrenzter Platz des Feten im Uterus die Hauptursache des verminderten Wachstums darstellt, konnte durch die Erkenntnis widerlegt werden, dass wachstumseingeschränkte Feten bereits am 30. Tag (bei einer Tragzeit von 114 Tagen) statistisch identifiziert werden können (Ashworth et al. 2001).

#### **1.4 Ziel der Arbeit**

Die eigenen Untersuchungen wurden konzipiert, um ein kliniknahes Tiermodell der aIUWR zu etablieren, welches die zum Verständnis der Auswirkungen der aIUWR auf Organstrukturen und –funktionen notwendigen pathophysiologischen Untersuchungen effektiv und reliabel ermöglicht. Zielstellung war eine verlässliche Kennzeichnung des Tiermodells im Hinblick auf das Ausmaß der intrauterinen Wachstumsretardierung und die Abschätzung der entwicklungsbiologischen Vergleichbarkeit mit dem Menschen.

Es wurde als Tiermodell das natürlich vorkommende neugeborene intrauterin wachstumsretardierte Ferkel ausgewählt. Um allein anhand des Körpergewichtes verschiedene Grade sowie die Art der fetalen Wachstumsretardierung bestimmen zu können, wurde die Verteilung des Körpergewichtes neugeborener Ferkel in einer statistisch reliablen Stichprobe erfasst und das Tiermodell durch morphometrische, laborchemische und hämodynamische Untersuchungen der Tiere verschiedener Gewichtsklassen näher charakterisiert.

## 2. Material und Methode

### 2.1 Versuchstiere

Als Versuchstiere wurden neugeborene Ferkel beiderlei Geschlechts der Rasse „Deutsches Land-/Edelschwein“ (Vater: Deutsches Edelschwein; Mutter: Deutsches Landschwein) aus einer Ferkelzuchteinrichtung verwendet. Die Säue wurden künstlich befruchtet und die Geburt am 114. Tag der Tragzeit durch Injektion von Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  (0,175mg intramuskulär) induziert.

Für den ersten Teil der Arbeit wurden alle Ferkel aus 50 in der Ferkelzuchteinrichtung aufeinander folgenden Würfen, welche 12 Stunden nach der Geburt noch lebten, in die Untersuchung einbezogen. So wurden 512 Tiere erfasst (Tiergruppe A).

Zur Bestimmung der Gewichte verschiedener Organe und deren Abhängigkeit vom Körpergewicht wurden im zweiten Teil der Arbeit 53 Ferkel mit Geburtsgewichten zwischen 430 und 2000g untersucht (Tiergruppe B). Die Tiere wurden aufgrund ihres Geburtsgewichtes ausgewählt und den Gewichtsklassen zugeordnet, welche anhand der im ersten Teil der Arbeit (in Tiergruppe A) ermittelten Verteilung der Geburtsgewichte festgelegt wurden (s. Tab. 3). Das Alter der Versuchstiere betrug zwischen 12 und 24 h.

Bei neun Tieren der Gruppe B mit Geburtsgewichten zwischen der 5. und 10. Perzentile der Verteilung der Geburtsgewichte (aIUWR-Tiere, mittleres Geburtsgewicht  $835 \pm 35\text{g}$ ) sowie bei 19 Tieren der normalgewichtigen Vergleichsgruppe (NW-Gruppe, Geburtsgewichte zwischen der 40. und 90. Perzentile der Geburtsgewichtsverteilung, mittleres Geburtsgewicht  $1513 \pm 168\text{g}$ ) wurden morphometrische Parameter separat dargestellt und hormonelle Parameter ermittelt (Tiergruppe B'). Zur Bestimmung der Volumina der Nebennieren wurden sechs Tiere mit Geburtsgewichten zwischen der 5. und 10. Perzentile der Verteilung der Geburtsgewichte (aIUWR-Tiere, mittleres Geburtsgewicht  $804 \pm 42\text{g}$ ) und acht Tiere der normalgewichtigen Vergleichsgruppe (NW-Gruppe, Geburtsgewichte zwischen der 40. und 90. Perzentile der Geburtsgewichtsverteilung, mittleres Geburtsgewicht  $1487 \pm 194\text{g}$ ) untersucht (Tiergruppe B'').

An weiteren 109 Tieren, bei denen hier nicht dargestellte Untersuchungen, u. a. zu Auswirkungen von systemischem Sauerstoffmangel, durchgeführt wurden, ermittelten wir hämodynamische und laborchemische Parameter (Tiergruppe C). 54 dieser Tiere wiesen ein Geburts-

gewicht zwischen der 5. und 10. Perzentile der Verteilung der Geburtsgewichte auf (mittleres Geburtsgewicht  $809 \pm 32\text{g}$ ), 55 Tiere zwischen der 40. und 90. Perzentile (mittleres Geburtsgewicht  $1497 \pm 113\text{g}$ ). Diese Tiere wurden somit den Untersuchungsgruppen NW-Tiere bzw. aIUWR-Tiere zugeordnet. Das Alter der Versuchstiere betrug zwischen 12 und 24 Stunden.

In die Untersuchung der Tiergruppe C wurden nur Tiere einbezogen, die keine Zeichen gestörter frühpostnataler Adaptation aufwiesen. Dies wurde durch Ermittlung eines Vitalitäts-Scores für neugeborene Ferkel sichergestellt, der in Anlehnung an den in der Klinik üblichen Apgar-Score für Neugeborene durch DeRoth & Downie (DeRoth und Downie 1976) validiert wurde. Dazu wurden die Hautfarbe, die Atmung, die Herzfrequenz, der Muskeltonus und die Fähigkeit zum Stehen bewertet (Tab. 4). Es wurden nur Tiere in die Untersuchung einbezogen, deren Vitalitäts-Score  $\geq 7$  war. Einen Überblick über die verwendeten Tiergruppen sowie die durchgeführten Untersuchungen gibt Tabelle 2.

**Tab. 2:** Übersicht der verwendeten Tiergruppen bezüglich Anzahl der Tiere und durchgeführter Untersuchungen.

<b>Tiergruppe</b>	<b>Anzahl der Tiere</b>	<b>Bestimmung von</b>
A	512	Geburtsgewicht, Wurfgröße
B	53	Organgewichten
B'	28	Plasmakonzentrationen von Insulin, Trijodthyronin (T3), Thyroxin (T4), Insulin like growth factor 1 (IGF 1)
B''	14	Morphometrie der Nebennieren
C	109	Blutparametern Katecholaminplasmakonzentrationen Parametern des Systemkreislaufs Blutfluss in verschiedenen Organen Vorderhirnstoffwechselparametern



**Tab. 3:** Verteilung der 53 Tiere, bei denen die Organgewichte bestimmt wurden (Tiergruppe B), auf die Gewichtsklassen, welche entsprechend der Verteilung der Geburtsgewichte in Tiergruppe A festgelegt wurden.

<b>Gewichtsklassen<sup>1</sup></b>	0.-2.	2.-5.	5.-10.	10.-20.	20.-40.	40.-60.	60.-80.	80.-100.
<b>Anzahl der Tiere pro Gewichtsklasse</b>	5	6	9	6	6	5	8	8

(<sup>1</sup> Perzentilenangabe entsprechend der Verteilung der Geburtsgewichte)

**Tab. 4:** Vitalitäts-Score für neugeborene Ferkel nach DeRoth & Downie (DeRoth und Downie 1976) in Anlehnung an den in der Klinik üblichen Apgar-Score für Neugeborene<sup>1</sup>.

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Hautfarbe</b>	blau, blass	Körper rosig, Extremitäten blau	Tier komplett rosig
<b>Atmung</b>	fehlend	langsam, unregelmäßig	tief und regelmäßig
<b>Herzfrequenz</b>	fehlend	< 120 Schläge/min	> 120 Schläge/min
<b>Muskeltonus</b>	keine Beugung der Gliedmaße, kein Widerstand bei Extension	geringe Flexion der Gliedmaße, kein Widerstand bei Extension	Flexion der Gliedmaße, Widerstand bei Extension
<b>Motilität</b>	keine	Bemühen um Aufstehen	Stehen auf Vorderbeinen bzw. allen vier Beinen

(<sup>1</sup> Einschlusskriterium für die Tiere der Tiergruppe C war ein aus den fünf untersuchten Merkmalen gebildeter Summenscore von  $\geq 7$ )

## 2.2 Versuchsablauf

### 2.2.1 Erfassung der Verteilung der Geburtsgewichte einer Population neugeborener Ferkel (Tiergruppe A) zur Kennzeichnung eines Tiermodells der intrauterinen Wachstumsretardierung

12 Stunden nach der Geburt wurden die zu diesem Zeitpunkt noch lebenden Ferkel aus 50 in der Ferkelzuchteinrichtung aufeinander folgenden Würfen gewogen. So wurden 512 Tiere (Tiergruppe A) untersucht, um die natürliche Verteilung der Geburtsgewichte zu erfassen. Die Daten der Geburtsgewichtsverteilung wurden als kumulative Häufigkeit graphisch dargestellt und durch lineare Regression analysiert. Die Prüfung der Regressionskoeffizienten auf Unterschiedlichkeit erfolgte nach Sachs (1992).

### 2.2.2 Untersuchungen physiologischer Merkmale neugeborener Ferkel mit intrauteriner Wachstumsretardierung (Tiergruppen B und C)

#### 2.2.2.1 Morphometrische und hormonelle Untersuchungen (Tiergruppe B)

##### a) Vorbereitung der Versuchstiere der Gruppe B

Die Narkoseeinleitung erfolgte durch Applikation des Narkosegases (2,5% Isofluran in 70% N<sub>2</sub>O und 30% O<sub>2</sub>) über eine Gesichtsmaske. Nach etwa 5 min wurde die Isoflurankonzentration auf 1 bis 1,5% reduziert. Damit waren chirurgische Manipulationen bei den neugeborenen Ferkeln durchführbar. Zur weiteren Reduktion der Schmerzentstehung wurde vor Ausführung sämtlicher Hautschnitte eine Lokalanästhesie mit 1%igem Lidokain durchgeführt. Die Tiere wurden nach Tracheotomie mit Endotrachealtuben versorgt und nach Muskelrelaxation (Pancuroniumbromid: 0,2mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>) volumenkontrolliert beatmet (Servo Ventilator 900C, Siemens-Elma, Schweden). Die Beatmung wurde durch den endexpiratorischen CO<sub>2</sub>-Gehalt fortlaufend kontrolliert (CO<sub>2</sub> Analyzer 930, Siemens-Elma, Schweden) und so justiert, dass der arterielle Kohlendioxidpartialdruck (P<sub>CO2</sub>) zwischen 35 und 40 mmHg betrug.

Über die Femoralarterie wurde ein Polyurethankatheter (PU 3,5 Ch, Sheerwood, England) in die Aorta vorgeschoben und 1cm oberhalb deren Bifurkation platziert. Mit diesem Katheter wurde Blut entnommen, welches der Bestimmung der Plasmakonzentration von Insulin, Tri-

jodthyronin (T3), Thyroxin (T4) und Insulin like growth factor 1 (IGF 1) sowie zur Blutsubstitution in anderen Experimenten diente. Anschließend wurden die Tiere durch intrakardiale Injektion von 5ml gesättigter Kaliumchloridlösung getötet.

### b) Bestimmung verschiedener Organgewichte und der Dünndarmlänge

Die Organe der getöteten Tier wurden präpariert und wenn notwendig vom Bindegewebe befreit. Die Gewichte von Thymus, Schilddrüse, Herz, Lunge, Leber (ohne Gallenblase), Bauchspeicheldrüse, Milz, Nieren, Nebennieren, Rückenmark, Gehirn (gesamt), Großhirn, Kleinhirn und Medulla oblongata sowie der Knochen und der Muskulatur des Rumpfes und der Extremitäten wurden bestimmt. Weiterhin wurde die Länge des Dünndarms gemessen. Die Nebennieren wurden bis zur späteren Untersuchung in Reagenzgläsern mit 4%iger Formaldehydlösung aufbewahrt.

### c) Bestimmung der Volumina von Nebennierenmark und -rinde

Zur Anfertigung von Gefrierschnitten wurden die in Formaldehydlösung aufbewahrten Nebennieren auf Filterpapier abgetupft, in flüssigem Stickstoff tiefgefroren und anschließend in Gefriergel (GSV 1, Tissue Embedding Medium, SLEE Technik GmbH, Mainz, Deutschland) bei -20°C eingebettet. Mit einem Gefriermikrotom (Modell 2700-Frigocut, Reichert-Jung, Deutschland) wurden 20µm dicke Querschnitte (senkrecht zur Organlängsachse) in einem Abstand von 1mm über die gesamte Länge des Organs angefertigt und auf Objektträger gebracht.

Die nativen Schnitte wurden mit Hilfe einer Kamera (Solid state Camera, COHU; Objektiv: Mikro-NIKKOR, 55mm, 1:2,8, NIKON; Extension Tube AT-3A, 68mm VIVITAR) digitalisiert. Nach Eichung des Systems wurde mittels eines Bildbearbeitungsprogrammes (Image 1.41, National Institute of Health, USA) durch Umfahren der Gesamtschnittfläche und der Fläche, die dem Mark entspricht, für jeden Schnitt die Gesamtschnittfläche (GF) und die Markschnittfläche (MF) bestimmt.

Um das Gesamtvolumen einer Nebenniere (GV) zu berechnen wurden Teilvolumina (TV) angenommen, wobei jeder Abschnitt der Nebenniere zwischen 2 benachbarten Schnittflächen einem TV entspricht. Jedes TV wurde dabei näherungsweise als das Produkt aus Schnittab-

stand und arithmetischem Mittel der beiden angrenzenden GF angenommen. Das GV entspricht der Summe der TV.

In analoger Weise wurde das Markvolumen berechnet und das Rindenvolumen als Differenz von GV und Markvolumen berechnet.

### d) Bestimmung hormoneller Parameter

Zur Bestimmung der arteriellen Plasmakonzentrationen von Insulin, Trijodthyronin (T3), Thyroxin (T4) und des Insulin like growth factors 1 (IGF 1) wurde ein Teil des entnommenen Blutes mit EDTA versetzt, zentrifugiert (4°C, 10 min, 3000 g) und bei -80°C bis zur Bestimmung aufbewahrt.

Die Messung der Laborparameter erfolgte als Doppelmessung mittels kompetitivem Radioimmunoassay (Insulin: Insulin-RIA, DPC Biermann, Bad Nauheim, Deutschland; T3 und T4: Dynotest®, Brahms Diagnostica, Berlin, Deutschland; IGF 1: Seria Somatomedin C, Biochem Immunosystems, Freiburg, Deutschland). Bei der IGF 1-Bestimmung erfolgte vor dem Immunoassay ein Extraktionsschritt, bei dem IGF 1 von seinen Bindungsproteinen im Serum gelöst wurde.

### 2.2.2.2 Hämodynamische und laborchemische Untersuchungen (Tiergruppe C)

#### a) Vorbereitung der Versuchstiere der Gruppe C

Narkosedurchführung und Beatmung erfolgten ebenso, wie es für die Tiergruppe B (im Kapitel 2.2.2.1a) beschrieben wurde. Darüber hinaus wurde über die Vena jugularis externa sinistra ein zentralvenöser Katheter eingeführt, welcher der Volumensubstitution mit Ringer-Lactat-Lösung (5ml/kg/h) diene. Zur Entnahme hirnvenösen Blutes wurde nach Trepanation des Schädels (Bohrloch mit 3mm Durchmesser 4mm kaudal der großen Fontanelle) und Punktion des Sinus sagitalis superior ein Polyurethankatheter (PU 2,5 Ch, Sheerwood, England) in den Confluens sinuum eingebracht.

Über die Femoralarterie wurde ein Polyurethankatheter (PU 3,5 Ch, Sheerwood, England) in die Aorta vorgeschoben und 1cm oberhalb deren Bifurkation platziert. Mit diesem wurden Blutproben für Blutuntersuchungen sowie als arterielle Referenzwerte für die spätere Berechnung der Organdurchblutung entnommen und der Blutdruck sowie die Herzfrequenz be-

stimmt. Der linke Ventrikel wurde mit einem Polyurethankatheter (PU 3,5 Ch, Sheerwood, England) retrograd über die rechte Arteria carotis communis erreicht.

Die beiden arteriellen Katheter wurden mit Druckaufnehmern (P23Db, Statham Instruments, Puerto Rico) verbunden. Durch eine kontinuierliche Druckaufzeichnung sowie durch Autopsie am Versuchsende wurde die korrekte Position der Katheterspitzen bestätigt. Mittels eines Heizkissens und einer rückkopplungsgesteuerten Heizlampe wurde die rektale Temperatur bei 38°C konstant gehalten.

Die Tiere wurden in verschiedenen Versuchen zu Fragen der Reaktion wachstumsretardierter Ferkel auf graduelle Blutdrucksenkung bzw. normokapnische und hyperkapnische Hypoxie verschiedener Schweregrade untersucht, wobei die gewonnenen Basiswerte unter normoxischen Bedingungen der normalgewichtigen und aUWR-Tiere in dieser Arbeit ausgewertet wurden.

### b) Bestimmung der Blutparameter

Der Hämoglobinwert der in heparinisierten Plastikspritzen (1 ml) aufgenommenen Blutproben wurde unmittelbar nach der Entnahme (< 3min) mittels Hämoxymeter OSM2® (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) untersucht. Der Hämatokrit wurde mit der Mikrohämatokritmethode ermittelt. Die Glukose- und Laktatkonzentrationen im Blutplasma wurden mit dem Metabolit-Elektrolyt-Analysator EML 105 (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) bestimmt.

### c) Bestimmung der Katecholamine

Zur Messung der arteriellen Katecholaminplasmakonzentrationen wurden ca. 2ml des über den arteriellen Katheter gewonnenen Blutes in heparinisierte Reagenzgläser mit Natriumbisulfid gefüllt und zur Separation des Plasmas zentrifugiert (4°C, 10 min, 3000 g), rasch tiefgefroren und bei -80°C aufbewahrt. Innerhalb von zwei Wochen erfolgte die Bestimmung mittels Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie und elektrochemischer Detektion.

## d) Bestimmung der Herzkreislaufparameter

Zur Erfassung des Herzminutenvolumens (HMV) sowie der regionalen Durchblutung (RBF) verschiedener Organe wurde die Technik der farbigen Mikrosphären (colored microspheres, CMS) angewendet, deren Einsatz beim neugeborenen Ferkel im eigenen Labor validiert wurde (Bauer et al. 1996, Walter et al. 1997).

Grundprinzip der Messung ist die Kennzeichnung der Blutverteilung in einem zu untersuchenden Gefäßbett durch markierte Partikel (farbige Mikrosphären). Die zum Messzeitpunkt vorhandene Blutverteilung im entsprechenden Gefäßbett wird konserviert, indem die Mikrosphären proportional zur aktuellen Durchblutung in der Endstrombahn irreversibel festgehalten werden. Dazu werden die Partikel in den linken Ventrikel injiziert. Diese verteilen sich wegen ähnlicher Dichte bei etwa doppelter Größe von Erythrozyten mit dem Blut ausreichend gut, so dass sie im nachgeordneten Gefäßbett wie die Erythrozyten verteilt und in der Mikrozirkulation festgehalten werden. Der Zeitverlauf des Austransports der Partikel aus dem Ventrikel entspricht einer Dilutionskurve, denn bei jeder Herzaktion wird mit der Ejektionsfraktion ein Teil der im enddiastolischen Volumen optimal gemischten Mikrosphären ausgeworfen. Die im Ventrikel verbliebenen Mikrosphären werden durch das diastolisch nachströmende Blut verdünnt. Das weitgehend vollständige Auswaschen der Mikrosphären dauert etwa 90 Sekunden, wobei die weitaus größte Menge der Mikrosphären innerhalb der ersten 30 Sekunden nach Injektion im Gefäßbett verteilt werden.

Zur Bestimmung der Durchblutungsrate wird ein „künstliches Organ“ mit bekannter Durchblutungsrate, d.h. eine Saugpumpe mit bekannter Absaugrate, über einen entsprechend lokalisierten Katheter in das zu untersuchende Gefäßbett einbezogen.

Es wurde eine bestimmte Anzahl (750 000 - 900 000 pro Injektion) farbiger Polysterol-mikrosphären ( $15,5 \pm 0,33 \mu\text{m}$ ), deren Oberfläche mit einer von fünf Farben (weiß, gelb, rot, violett, blau; Dye-Trak<sup>®</sup>, Triton Technology, San Diego, CA, USA) beschichtet ist, in 0,01% Tween 80 gründlich suspendiert und unverzüglich innerhalb von 20 Sekunden in den linken Ventrikel injiziert, wonach der verwendete Katheter mit isotonischer Kochsalzlösung gespült wurde. Aus der absteigenden Aorta wurde als Referenz eine Blutprobe gewonnen (Makowski et al. 1968), wobei die Entnahme 15 Sekunden vor der Injektion der Mikrosphären begann und 2 min mit einer kontinuierlichen Entnahmegeschwindigkeit von 1,5 ml/min andauerte (Syring Pump SP210iw, World Precision Instruments, Inc., Sarasota, Florida, USA).

Nach dem Versuch wurden die Tiere in tiefer Anästhesie durch intrakardiale Injektion von 5 ml gesättigter Kaliumchloridlösung getötet und aus den zu untersuchenden Organen Gewebeproben (0,15-2,5g) entnommen, gegebenenfalls von Bindegewebe befreit, gewogen und in Reagenzgläsern aufbewahrt.

### **Bestimmung des regionalen Blutflusses verschiedener Organe**

Die so gewonnenen Gewebe- und Blutproben wurden mit einem angemessenen Volumen (ca. 3ml/g) digestiver Lösung (4N Kaliumhydroxidlösung mit 4% Tween 80 in destilliertem Wasser) mindestens für 4 Stunden bei 60°C inkubiert. Um die Mikrosphären zurückzugewinnen, wurde jede der verdauten Proben unter Vakuumsog an einer PE-Membran (8µm Porengröße, Fa. Costar, Bodenheim, Deutschland) gefiltert, welche danach mit Tween 80 und schließlich mit 70%igem Ethanol sorgfältig gespült wurde. Um die Farbbeschichtung von den Mikrosphären zu entfernen, wurden die Membranen mit 150µl Dimethylformamid (DMFA, Fa. Fluka, Buchs, Schweiz) inkubiert und die Reagenzgläser zur vollständigen Befeuchtung der Membranen geschüttelt. Mit einem Spektrofotometer (Model 7500, Beckman Instruments, Fullerton, CA, USA, Wellenlängenbereich 300-800nm, optische Bandbreite 2nm) wurde die Absorption jeder Farblösung gemessen. Die Anzahl der in der Probe enthaltenen Mikrosphären wurde über den spezifischen Absorptionswert der verwendeten Farbe (Herstellerangabe) errechnet. Der absolute Blutfluss (ABF) in der jeweiligen Gewebeprobe wurde folgendermaßen berechnet:

$$ABF_{\text{Gewebe}} = \text{Anzahl der CMS}_{\text{Gewebe}} * (ABF_{\text{Referenz}} / \text{Anzahl der CMS}_{\text{Referenz}}),$$

wobei  $ABF_{\text{Referenz}}$  der Entnahmerate der Absaugpumpe via Katheter aus der absteigenden Aorta entspricht. Die Berechnung des regionalen Blutflusses (RBF) erfolgte durch Normierung des ABF auf das betreffende Organgewicht, angegeben in  $\text{ml} * \text{min}^{-1} * 100\text{g}^{-1}$ .

### **Bestimmung der Herzkreislaufparameter des Systemkreislaufs**

Mit Hilfe des arteriellen Katheters in der Aorta und des angeschlossenen Druckaufnehmers wurden der mittlere arterielle Blutdruck (BD) und die Herzfrequenz (HF) bestimmt. Das Herzminutenvolumen (HMV) wurde als Produkt aus der Gesamtzahl der kardial injizierten

CMS und dem Verhältnis von Referenzfluss und der Anzahl der CMS in der Referenzprobe berechnet:

$$\text{HMF} = \text{Anzahl der CMS}_{\text{gesamt}} * (\text{ABF}_{\text{Referenz}} / \text{Anzahl der CMS}_{\text{Referenz}})$$

und auf das Körpergewicht normiert.

### e) Bestimmung der Parameter des Vorderhirnstoffwechsels

Der regionale Blutfluss im Vorderhirn ( $\text{CBF}_V$ ) wurde analog der oben beschriebenen Bestimmung des RBF ermittelt. Die cerebrale metabolische Rate (CMR) für Sauerstoff, Glukose und Laktat wurde als Produkt des regionalen Blutflusses im Vorderhirn ( $\text{CBF}_V$ ) und der Differenz von arterieller und hirnvenöser Konzentration der betreffenden Substanz berechnet.

## 2.3 Statistische Analyse

Die Geburtsgewichte der Tiergruppe A wurden kumulativ erfasst, um daraus die Perzentilen der Geburtsgewichtverteilung zu bestimmen. Die Daten der gravimetrischen Untersuchungen (Tiergruppe B) wurden mit der linearen Regressionsanalyse ausgewertet.

Parameterdifferenzen zwischen NW- und aIUWR-Tieren wurden mit dem unpaaren t-Test erfasst. Die Daten wurden, wenn nicht anders bezeichnet, als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben.

Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  wurde als signifikant festgelegt.



### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Verteilung der Geburtsgewichte und der Tiere pro Wurf (Tiergruppe A)

Für die hier vorgestellte Untersuchung wurden die Ferkel aus 50 in einer Ferkelzuchteinrichtung aufeinander folgenden Würfen gewogen. So wurden die Geburtsgewichte von 512 Tieren erfasst.

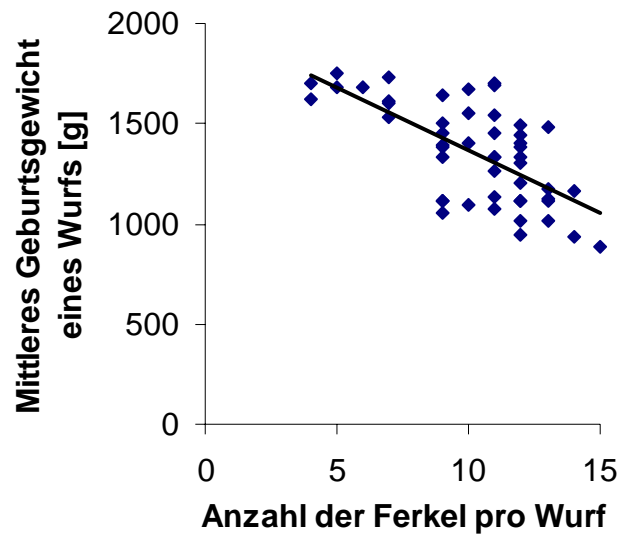
##### 3.1.1 Wurfgröße

Bei der Untersuchung von 50 Würfen der Kreuzung „Deutsches Land-/Edelschwein“ wurde eine mittlere Wurfgröße von  $10,2 \pm 2,6$  Ferkel pro Wurf ermittelt. Die Verteilung des Körpergewichts zeigt eine große Variationsbreite, wobei die leichtesten Neugeborenen nur etwa ein Viertel des Körpergewichts der schwersten aufweisen (Tabelle 5).

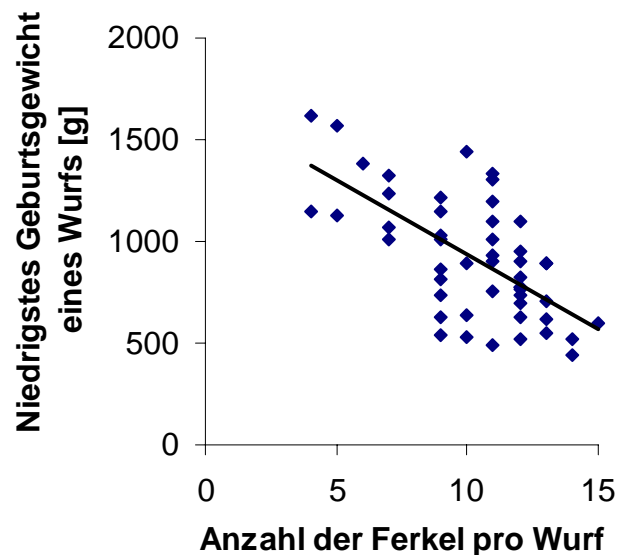
**Tabelle 5:** Charakteristika der Würfe und der neugeborenen Tiere der Zuchtrasse „Deutsches Land-/Edelschwein“.

Würfe		Neugeborene Tiere	
Anzahl	50	Gesamtzahl	512
mittlere Anzahl der Tiere pro Wurf	10,2	mittleres Körpergewicht [g]	1315
Standardabweichung	2,6	Standardabweichung [g]	354
Anzahl der Tiere pro Wurf	4-15	Variation des Körpergewichts [g]	440-2000
		5. Perzentile [g]	733
		10. Perzentile [g]	847

Eine ausgeprägte indirekte Korrelation ( $r=-0,66$ ,  $p<0,05$ ) wurde zwischen dem Durchschnittsgewicht der Ferkel pro Wurf und deren Anzahl pro Wurf gefunden (s. Abb.1). Weiterhin zeigte sich eine negative Korrelation ( $r=-0,64$ ,  $p<0,05$ ) zwischen dem Gewicht des leichtesten Tieres pro Wurf und der Anzahl der Tiere pro Wurf (s. Abb.2). Darüber hinaus fanden sich Neugeborene mit einem Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile der Verteilung der Geburtsgewichte ( $<847\text{g}$ ) nur in Würfen mit mehr als sieben Tieren pro Wurf.



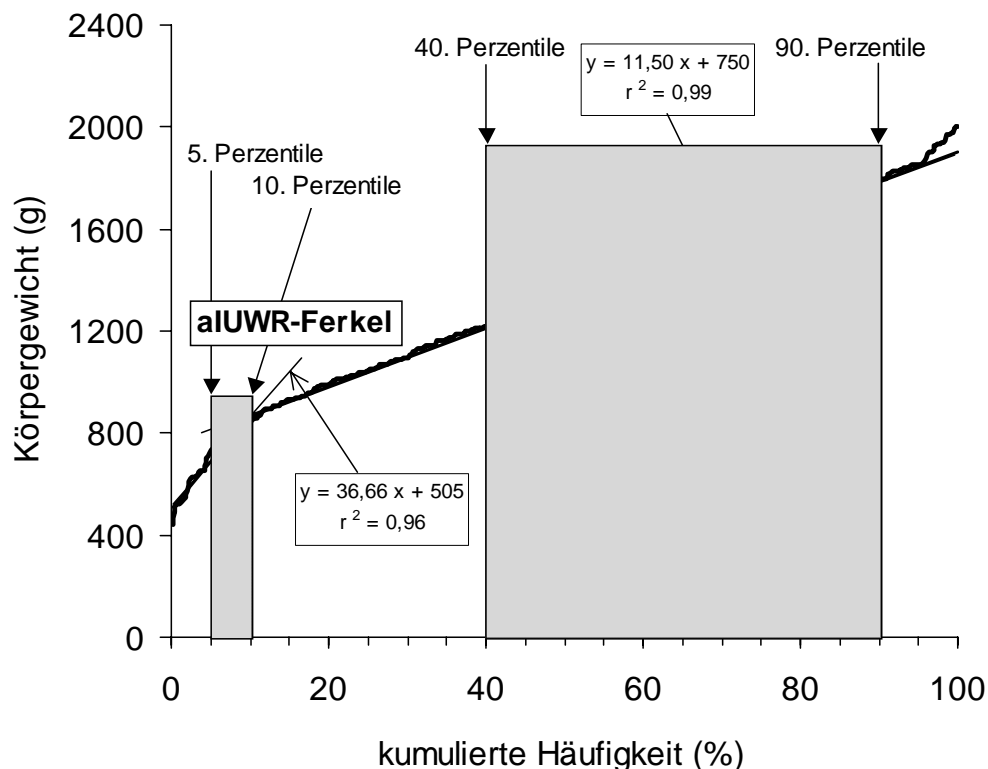
**Abb. 1:** Regressionsanalyse der Abhängigkeit des mittleren Geburtsgewichtes der Tiere eines Wurfs von dessen Größe (Anzahl der lebenden Tiere 12 Stunden nach der Geburt) bei der Untersuchung von 50 Würfen des Deutschen Land-/Edelschweins ( $r=-0,66$  ;  $p<0,05$ ).



**Abb. 2:** Regressionsanalyse der Abhängigkeit des niedrigsten Geburtsgewichtes der Tiere eines Wurfs von dessen Größe (Anzahl der lebenden Tiere 12 Stunden nach der Geburt) bei der Untersuchung von 50 Würfen des Deutschen Land-/Edelschweins ( $r=-0,64$  ;  $p<0,05$ ).

### 3.1.2 Verteilung der Geburtsgewichte

Um statistisch relevante Bereiche unbeeinträchtigter und eingeschränkter intrauteriner Entwicklung zu bestimmen, wurde die kumulative Häufigkeit der Geburtsgewichte der 512 reif geborenen Tiere grafisch dargestellt. Dabei ergab sich eine deutliche Abweichung von einer Geraden im unteren und oberen Grenzbereich. Wie in Abb. 3 zu sehen ist, wird oberhalb der 10. Perzentile (bis zur 95. Perzentile) der Verlauf der kumulativen Häufigkeitsverteilung durch eine Regressionsgerade gut approximiert (Bestimmtheitsmaß  $r^2 = 0,99$ ). Die Geburtsgewichte unterhalb der 10. Perzentile lassen sich ebenfalls gut durch eine Regressionsgerade approximieren ( $r^2 = 0,96$ ), jedoch sind die Regressionskoeffizienten beider Regressionsgeraden signifikant unterschiedlich ( $p < 0,05$ ).



**Abb. 3:** Kumulative Häufigkeit der Geburtsgewichte neugeborener Ferkel (etwa 12 Stunden nach der Geburt bestimmt), die am 114. Gestationstag nach künstlicher Befruchtung und durch Induktion mit Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  auf natürlichem Wege geboren wurden. Es wurden 512 Tiere aus 50 Würfen des Deutschen Land-/Edelschweins untersucht. Dabei zeigt sich eine deutliche Abweichung der Kurve von einer Geraden, wobei sich der Abschnitt oberhalb der 10. Perzentile (bis zur 95. Perzentile) sowie der Abschnitt unterhalb der 10. Perzentile durch 2 Regressionsgeraden approximieren lässt, deren Regressionskoeffizienten sich signifikant unterscheiden ( $p < 0,05$ ).

Die getönt dargestellten Bereiche 5.-10. Perzentile (aIUWR-Ferkel) und 40.-90. Perzentile (NW-Ferkel) bezeichnen die Gewichtsklassen, aus denen die Versuchstiere für die Mittelwertvergleiche verschiedener Parameter (Tiergruppen B und C) ausgewählt wurden.

### **3.2 Untersuchungen morphometrischer und funktioneller Merkmale neugeborener Ferkel mit asymmetrischer intrauteriner Wachstumsretardierung (Tiergruppe B, B', B'' und C)**

#### **3.2.1 Einfluss von aIUWR auf ausgewählte morphometrische und hormonelle Parameter bei neugeborenen Ferkeln (Tiergruppe B, B' und B'')**

Die Analyse der auf das Körpergewicht bezogenen Organgewichte erfolgte durch Regressionsanalyse. Dazu wurden die Organgewichte normiert, indem das Verhältnis von Körpergewicht und arithmetischem Mittel aller Körpergewichte mit dem Verhältnis von Organgewicht und dem arithmetischem Mittel der Gewichte dieses Organs ermittelt wurden. Zur Beschreibung dieses Zusammenhangs als Gleichung wurde das Körpergewicht als unabhängige Variable x und das betreffende Organgewicht als abhängige Variable y betrachtet (Tabelle 6).

Der Anstieg der Regressionsgeraden, welcher bei allen untersuchten Regionen des ZNS kleiner als 0,4 und für das Hirngesamtgewicht sogar nur 0,19 beträgt, spiegelt die geringe Abhängigkeit des Hirngewichts vom Körpergewicht wieder.

Für Nebennieren, Herz, Lunge, Milz und Knochen wurden Werte nahe 1 ermittelt, während die größten Anstiege der Regressionsgeraden bei Leber, Pancreas, Nieren, Muskeln, Thymus und Schilddrüse (1,12 - 1,32) gefunden wurden, welche die überproportionale Reduktion der Gewichte dieser Organe bei vermindertem Körpergewicht dokumentieren. Darüber hinaus konnte eine lineare Korrelation zwischen Körpergewichten und den ermittelten Organgewichten nachgewiesen werden (Werte der Korrelationskoeffizienten zwischen 0,45 und 0,98;  $p < 0,05$ ).

Der Betrag der Gewichtsvariation (ermittelt als prozentualer Anteil des kleinsten und größten Gewichtes eines Organs am Mittelwert der betreffenden Organgewichte) variiert beträchtlich. Die geringste Variationsbreite fand sich in den Strukturen des ZNS (0,68 - 1,33), die größten bei Pancreas (0,23 - 2,51), Leber, Nieren und Thymus (Tabelle 6).

**Tab. 6:** Lineare Regressionsanalyse der Verhältnisse von Körpergewicht und verschiedenen Organengewichten neugeborener Ferkel.

Organ	Gleichung	SEE	r	Variationsbreite
Nebennieren	$y = 0,96 x + 0,07$	0,24	0,83 *	0,34 - 2,22
Schilddrüse	$y = 1,12 x - 0,10$	0,39	0,74 *	0,31 - 2,55
Thymus	$y = 1,27 x - 0,12$	0,31	0,85 *	0,22 - 2,44
Herz	$y = 0,97 x + 0,05$	0,12	0,95 *	0,38 - 2,00
Lunge	$y = 0,94 x + 0,07$	0,28	0,79 *	0,37 - 2,19
Knochen	$y = 0,99x + 0,02$	0,12	0,95 *	0,35 - 1,81
Nieren	$y = 1,14 x - 0,12$	0,19	0,92 *	0,28 - 2,28
Muskeln	$y = 1,24 x - 0,23$	0,09	0,98 *	0,32 - 2,07
Leber	$y = 1,32 x - 0,30$	0,23	0,91 *	0,27 - 2,69
Pancreas	$y = 1,23 x - 0,23$	0,23	0,90 *	0,23 - 2,51
Milz	$y = 1,01 x + 0,01$	0,23	0,86 *	0,37 - 2,20
Hirn gesamt	$y = 0,19 x + 0,82$	0,07	0,72 *	0,81 - 1,18
Großhirn	$y = 0,18 x + 0,82$	0,08	0,64 *	0,78 - 1,20
Kleinhirn	$y = 0,24 x + 0,76$	0,11	0,66 *	0,68 - 1,27
Medulla oblongata	$y = 0,24 x + 0,77$	0,11	0,64 *	0,69 - 1,33
Rückenmark	$y = 0,38 x + 0,52$	0,30	0,45 *	0,73 - 1,24

Normierung der Gewichtsvariationen der einzelnen Organe durch Berechnung des Quotienten aus dem Verhältnis von Körpergewicht und arithmetischem Mittel aller Körpergewichte ( $n=53$ ) und dem Verhältnis von Organgewicht und dem arithmetischem Mittel der Gewichte dieses Organs. Das normierte Körpergewicht wurde als unabhängige Variable  $x$  und das betreffende Organgewicht als abhängige Variable  $y$  betrachtet. SEE – Standardfehler,  $r$  – linearer Korrelationskoeffizient; die Variationsbreite wurde als Anteil vom arithmetischem Mittel in % angegeben. \* – signifikante Korrelation zwischen Körper- und Organgewichten,  $p < 0,05$ .

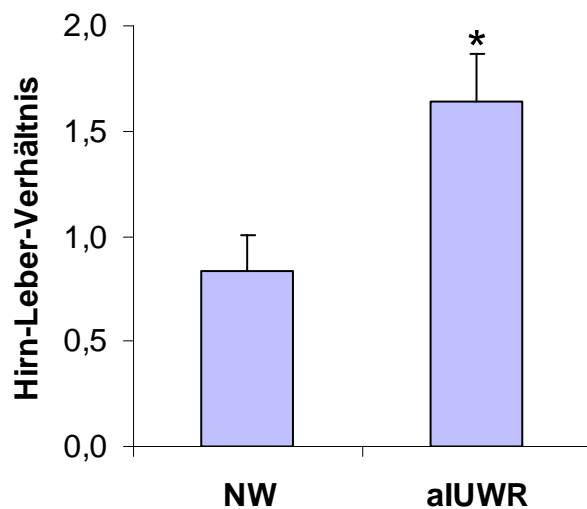
Alle untersuchten Organengewichte der aIUWR-Gruppe zeigten im Mittel signifikant niedrigere Werte als die der normalgewichtigen Kontrolltiere (s. Tab. 7).

Um nachzuweisen, dass es sich bei der Wachstumsretardierung um den asymmetrischen Typ handelt, wurde das Verhältnis von Hirn- und Lebergewicht („brain-liver-ratio“, BLR) berechnet. Dieses war bei aIUWR Tieren im Vergleich zu Normalgewichtigen im Mittel etwa zweifach erhöht ( $p < 0,05$ , s. Abb. 5).

**Tab. 7:** Organengewichte von normalgewichtigen und aIUWR-Ferkeln.

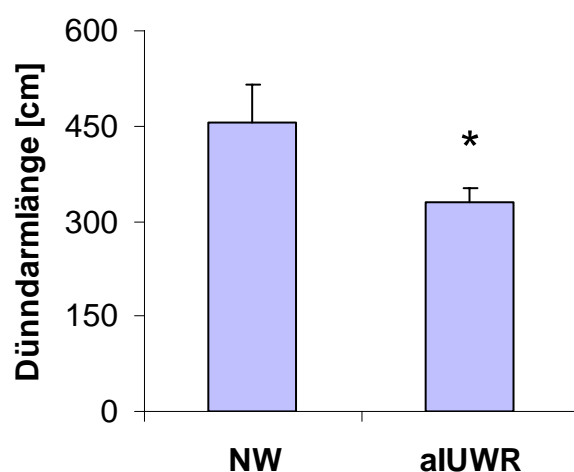
Organ	NW	aIUWR	
Nebennieren [g]	$0,28 \pm 0,10$	$0,15 \pm 0,06$	*
Schilddrüse [g]	$0,27 \pm 0,10$	$0,11 \pm 0,03$	*
Thymus [g]	$3,88 \pm 1,32$	$1,68 \pm 0,58$	*
Herz [g]	$9,4 \pm 1,4$	$5,4 \pm 0,5$	*
Lunge [g]	$25,3 \pm 10,4$	$13,2 \pm 5,8$	*
Knochen [g]	$374 \pm 65$	$202 \pm 22$	*
Nieren [g]	$11,1 \pm 3,7$	$5,5 \pm 2,4$	*
Muskeln [g]	$371 \pm 56$	$166 \pm 23$	*
Leber [g]	$41,9 \pm 9,4$	$18,3 \pm 2,4$	*
Pancreas [g]	$1,94 \pm 0,53$	$0,95 \pm 0,25$	*
Milz [g]	$1,56 \pm 0,34$	$0,72 \pm 0,08$	*
Hirn gesamt [g]	$33,3 \pm 1,9$	$30,0 \pm 3,8$	*
Großhirn [g]	$24,7 \pm 1,7$	$22,3 \pm 3,2$	*
Kleinhirn [g]	$3,50 \pm 0,21$	$2,86 \pm 0,45$	*
Medulla oblongata [g]	$1,75 \pm 0,17$	$1,45 \pm 0,19$	*
Rückenmark [g]	$4,33 \pm 0,26$	$3,63 \pm 0,30$	*

NW – normalgewichtige neugeborene Ferkel (Körpergewicht zwischen der 40. und 90. Perzentile der Körpergewichtsverteilung, mittleres Körpergewicht  $1513 \pm 168$ g,  $n=19$ ), aIUWR – asymmetrisch wachstumsretardierte Ferkel (Körpergewicht zwischen 5. und 10. Perzentile der Körpergewichtsverteilung, mittleres Körpergewicht  $835 \pm 35$ g,  $n=9$ ); \*  $p < 0,05$ ).



**Abb. 5:** Mittelwertunterschied (\*  $p < 0,05$ ) des Verhältnisses von Hirn- und Lebergewicht bei normalgewichtigen (NW, Körpergewicht zwischen der 40. und 90. Perzentile der Körpergewichtsverteilung, mittleres Körpergewicht  $1513 \pm 168$ g;  $n=19$ ) und aIUWR-Ferkeln (aIUWR, Körpergewicht zwischen 5. und 10. Perzentile der Körpergewichtsverteilung, mittleres Körpergewicht  $835 \pm 35$ g;  $n=9$ ).

Bei der Bestimmung der Länge des Dünndarms fanden sich in der aIUWR-Gruppe signifikant niedrigere Werte ( $p < 0,05$ ) als bei den normalgewichtigen Kontrollen (s. Abb. 6).



**Abb. 6:** Mittelwertdifferenz der Dünndarmlänge (\*  $p < 0,05$ ) bei normalgewichtigen (NW, Körpergewicht zwischen der 40. und 90. Perzentile der Körpergewichtsverteilung, mittleres Körpergewicht  $1513 \pm 168$ g;  $n=19$ ) und aIUWR-Ferkeln (aIUWR, Körpergewicht zwischen 5. und 10. Perzentile der Körpergewichtsverteilung, mittleres Körpergewicht  $835 \pm 35$ g;  $n=9$ ).

Die morphometrisch ermittelten Rinden- und Markvolumina beider Nebennieren waren bei den neugeborenen aIUWR-Ferkeln kleiner als bei den normalgewichtigen Ferkeln ( $p < 0,05$ ). Auch ergab sich bei den aIUWR-Tieren bezogen auf das Körpergewicht ein um  $\sim 22\%$  größeres Gesamtvolumen beider Nebennieren. Jedoch war wegen erheblicher Streuung bei dem Umfang der untersuchten Stichprobe kein signifikanter Unterschied nachweisbar. Übereinstimmendes ergab sich auch bei der Ermittlung des Verhältnisses von mittlerem Rinden- und Markvolumen beider Nebennieren (s. Tab. 8).

**Tab. 8:** morphometrische Charakteristika der Nebennieren neugeborener NW- und aIUWR-Ferkel

	NW	aIUWR	
Volumen NN gesamt [ $\text{mm}^3$ ]	$82,6 \pm 29,5$	$56,3 \pm 15,5$	
Volumen NN gesamt / KG [ $\text{mm}^3/\text{kg}$ ]	$56,8 \pm 21,7$	$70,0 \pm 18,3$	
Volumen NN-Rinde [ $\text{mm}^3$ ]	$59,8 \pm 18,6$	$39,9 \pm 11,0$	*
Volumen NN-Rinde / KG [ $\text{mm}^3/\text{kg}$ ]	$41,3 \pm 12,5$	$48,3 \pm 11,7$	
Volumen NN-Mark [ $\text{mm}^3$ ]	$26,7 \pm 8,0$	$16,5 \pm 5,0$	*
Volumen NN-Mark / KG [ $\text{mm}^3/\text{kg}$ ]	$18,2 \pm 5,4$	$20,7 \pm 5,9$	
Volumen NN-Rinde/Volumen NN-Mark	$2,31 \pm 0,50$	$2,47 \pm 0,33$	

NN – Nebennieren, KG – Körpergewicht, NW – normalgewichtige Ferkel (Körpergewicht zwischen der 40. und 90. Perzentile der Körpergewichtsverteilung, mittleres Körpergewicht  $1487 \pm 194\text{g}$ ;  $n=8$ ), aIUWR – Ferkel mit aIUWR (Körpergewicht zwischen 5. und 10. Perzentile der Körpergewichtsverteilung, mittleres Körpergewicht  $804 \pm 42\text{g}$ ;  $n=6$ ), \*  $p < 0,05$ .

Die Plasmakonzentration von IGF 1 (Insulin like growth factor 1) zeigte im Mittel in der aIUWR-Gruppe tendenziell, aber nicht signifikant höhere Werte als bei den normalgewichtigen Kontrollen (s. Tab. 9).

Beim Mittelwertvergleich der Insulinplasmakonzentration fanden sich in der aIUWR-Gruppe tendenziell niedrigere Werte als bei den normalgewichtigen Kontrollen, ohne dass ein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte (s. Tab. 9). Die Plasmakonzentrationen der Schilddrüsenhormone zeigten beim Mittelwertvergleich für T4 in der aIUWR-Gruppe gegenüber den normalgewichtigen Kontrollen höhere Werte, während für T3 kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden konnte (s. Tab. 9).



**Tab. 9:** Plasmakonzentrationen von IGF 1, Insulin, T3 und T4 neugeborener NW- und aIUWR-Ferkel

	<b>NW</b>	<b>aIUWR</b>	
IGF 1 [ng/ml]	458 ± 342	514 ± 212	
Insulin [µIU/ml]	7,27 ± 6,88	4,67 ± 2,07	
T3 [nmol/l]	1,80 ± 0,77	2,06 ± 1,54	
T4 [nmol/l]	90,0 ± 23,0	128,1 ± 66,2	*

IGF 1 – Insulin like growth factor I, T3 – Trijodthyronin, T4 – Thyroxin, NW – normalgewichtige Ferkel (Körpergewicht zwischen der 40. und 90. Perzentile der Körpergewichtsverteilung, mittleres Körpergewicht 1513±168g; n=19), aIUWR - Ferkel mit aIUWR (Körpergewicht zwischen 5. und 10. Perzentile der Körpergewichtsverteilung, mittleres Körpergewicht 835±35g; n=9); \*= $p < 0,05$ .

### 3.2.2 Einfluss von aIUWR auf ausgewählte hämodynamische und laborchemische Parameter bei neugeborenen Ferkeln (Tiergruppe C)

Bei den aIUWR-Tieren wurden im Vergleich zu den normalgewichtigen Kontrolltieren im Mittel signifikant niedrigere Glukoseplasmakonzentrationen gemessen, bezüglich der Laktatkonzentration konnte kein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden (s. Tab. 10). Die Bestimmung des Hämoglobin- und Hämatokritwertes zeigte bei den aIUWR-Tieren im Mittel signifikant niedrigere Werte als in der Kontrollgruppe (s. Tab. 10). Die ermittelten arteriellen Plasmakonzentrationen der Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin zeigten in der aIUWR-Gruppe signifikant höhere Werte als in der NW-Gruppe (s. Tab. 10).

**Tab. 10:** : Katecholaminplasmakonzentrationen und andere Blutparameter neugeborener NW- und aIUWR-Ferkel

	NW	aIUWR	
Adrenalin [pg/ml]	288 ± 170	403 ± 212	*
Noradrenalin [pg/ml]	458 ± 304	717 ± 421	*
Dopamin [pg/ml]	136 ± 76	245 ± 132	*
Glukose [mmol/l]	5,44 ± 1,13	3,65 ± 1,56	*
Laktat [mmol/l]	2,07 ± 0,55	2,26 ± 0,85	
Hb [g/dl]	5,90 ± 4,85	5,38 ± 1,24	*
Hkt [%]	31,1 ± 4,9	28,8 ± 6,7	*

Glukose – Glukoseplasmakonzentration, Laktat – Laktatplasmakonzentration, Hb – Hämoglobinkonzentration, Hkt – Hämatokrit; NW – normalgewichtige Ferkel (Körpergewicht zwischen der 40. und 90. Perzentile der Körpergewichtsverteilung, mittleres Körpergewicht 1497±113g; n=55), aIUWR – Ferkel mit aIUWR (Körpergewicht zwischen 5. und 10. Perzentile der Körpergewichtsverteilung, mittleres Körpergewicht 809±32g; n=54); \* p<0,05.

Die regionale Durchblutungsrate der untersuchten Organe zeigte mit Ausnahme von Bauchspeicheldrüse und Mesenterium übereinstimmende Werte bei neugeborenen NW- und aIUWR-Ferkeln (s. Tab. 11). Jedoch war die Verteilung des Herzzeitvolumens bei den beiden untersuchten Gruppen verschieden. Der Anteil der Durchblutung am Herzzeitvolumen für Gehirn, Rückenmark, Nieren und Nebennieren war bei aIUWR-Ferkeln deutlich größer als bei NW-Ferkeln, während er für Milz und Mesenterium kleiner war ( $p < 0,05$ ). Bei den anderen untersuchten Organen konnte kein signifikanter Unterschied ermittelt werden (s. Tab. 12).

**Tab. 11:** relativer regionaler Blutfluss verschiedener Organe neugeborener NW- und aIUWR-Ferkel

	<b>NW</b>	<b>aIUWR</b>	
Gehirn	49,3 ± 13,3	46,4 ± 16,3	
Rückenmark	43,7 ± 16,9	40,7 ± 12,8	
Myokard	176,8 ± 70,5	164,7 ± 64,6	
Nebennieren	169,2 ± 81,2	170,7 ± 83,4	
Nieren	223,0 ± 47,1	228,9 ± 57,3	
Muskel	9,9 ± 5,4	10,9 ± 5,4	
Haut	15,2 ± 5,7	15,6 ± 6,9	
Dünndarm	140,9 ± 47,4	134,1 ± 60,9	
Magen	74,1 ± 30,4	68,2 ± 35,5	
Mesenterium	31,2 ± 23,9	18,3 ± 13,3	*
Leber	52,2 ± 28,1	49,7 ± 33,6	
Pancreas	126,1 ± 50,0	94,5 ± 43,7	*
Milz	969,6 ± 569,3	801,6 ± 642,3	

NW – normalgewichtige Ferkel (Körpergewicht zwischen der 40. und 90. Perzentile der Körpergewichtsverteilung, mittleres Körpergewicht 1497±113g; n=55), aIUWR – Ferkel mit aIUWR (Körpergewicht zwischen 5. und 10. Perzentile der Körpergewichtsverteilung, mittleres Körpergewicht 809±32g; n=54). Die Durchblutung wurde auf die Masse des betreffenden Organs normiert und in ml \* min<sup>-1</sup> \* 100g<sup>-1</sup> angegeben. \* p<0,05.

**Tab. 12:** regionaler Blutfluss verschiedener Organe neugeborener NW- und aIUWR-Ferkel als Anteil am Herzminutenvolumen

	NW	aIUWR	
Gehirn	4,43 ± 1,68	7,22 ± 2,73	*
Rückenmark	0,41 ± 0,15	0,64 ± 0,22	*
Myokard	3,33 ± 1,53	3,62 ± 1,62	
Nebennieren	0,14 ± 0,08	0,20 ± 0,13	*
Nieren	6,45 ± 2,45	7,61 ± 2,69	*
Muskel	9,16 ± 4,84	10,50 ± 4,65	
Haut	6,83 ± 3,36	7,50 ± 3,94	
Dünndarm	16,63 ± 6,78	15,51 ± 6,07	
Magen	1,36 ± 0,83	1,38 ± 0,76	
Mesenterium	0,61 ± 0,56	0,40 ± 0,42	*
Leber	4,88 ± 3,02	4,45 ± 3,09	
Pancreas	0,60 ± 0,30	0,56 ± 0,32	
Milz	4,29 ± 2,67	3,27 ± 2,43	*

NW – normalgewichtige Ferkel (Körpergewicht zwischen der 40. und 90. Perzentile der Körpergewichtsverteilung, mittleres Körpergewicht 1497±113g; n=55), aIUWR – Ferkel mit aIUWR (Körpergewicht zwischen 5. und 10. Perzentile der Körpergewichtsverteilung, mittleres Körpergewicht 809±32g; n=54). Die Durchblutung wurde als Anteil am Herzminutenvolumen in % angegeben. \* p<0,05.

Bei der Bestimmung des mittleren arteriellen Blutdrucks (BD) und des absoluten Herzminutenvolumens (HMV<sub>abs</sub>) zeigten sich in der aIUWR-Gruppe im Mittel signifikant niedrigere Werte als bei den normalgewichtigen Kontrollen, während das auf das Körpergewicht normierte Herzminutenvolumen (HMV<sub>rel</sub>) sowie die Herzfrequenz (HF) der aIUWR- und der NW-Tiere keinen signifikanten Unterschied aufwiesen (s. Tab. 13).

**Tab. 13:** Kreislaufparameter neugeborener NW- und aIUWR-Ferkel

	NW	aIUWR	
BD [mmHg]	65 ± 9	61 ± 9	*
HF [1/min]	195 ± 40	182 ± 41	
HMV <sub>abs</sub> [ml/min]	400 ± 133	201 ± 80	*
HMV <sub>rel</sub> [ml/min/kg]	265 ± 81	248 ± 97	

NW – normalgewichtige Ferkel (Körpergewicht zwischen der 40. und 90. Perzentile der Körpergewichtsverteilung, mittleres Körpergewicht 1497±113g; n=55), aIUWR – Ferkel mit aIUWR (Körpergewicht zwischen 5. und 10. Perzentile der Körpergewichtsverteilung, mittleres Körpergewicht 809±32g; n=54); BD – mittlerer arterieller Blutdruck, HF – Herzfrequenz, HMV<sub>abs</sub> – absolutes Herzminutenvolumen, HMV<sub>rel</sub> – relatives Herzminutenvolumen (normiert auf das Körpergewicht), mmHg – Millimeter Quecksilbersäule; \* p<0,05.

Beim Vergleich des cerebralen Blutflusses (CBF<sub>v</sub>) sowie der metabolischen Umsatzraten (CMR) für Sauerstoff, Glukose und Laktat im Vorderhirn, jeweils normiert auf das Organgewicht, konnte zwischen der aIUWR- und der NW-Gruppe kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (s. Tab. 14).

**Tab. 14:** metabolische Umsatzraten und regionale Durchblutung des Vorderhirns neugeborener NW- und aIUWR-Ferkel

	NW	aIUWR
CMR (Sauerstoff) [μmol/min*100g]	137,6 ± 49,4	130,6 ± 45,3
CMR (Glukose) [μmol/min*100g]	29,8 ± 21,0	26,0 ± 14,9
CMR (Laktat) [μmol/min*100g]	5,4 ± 14,2	3,7 ± 13,7
CBF [ml/min*100g]	42,4 ± 14,0	45,4 ± 17,5

NW – normalgewichtige Ferkel (Körpergewicht zwischen der 40. und 90. Perzentile der Körpergewichtsverteilung, mittleres Körpergewicht 1497±113g; n=55), aIUWR – Ferkel mit aIUWR (Körpergewicht zwischen 5. und 10. Perzentile der Körpergewichtsverteilung, mittleres Körpergewicht 809±32g; n=54), CMR – cerebrale metabolische Umsatzrate des Vorderhirns, \* p<0,05.

## 4. Diskussion

### 4.1 *Gruppenzuordnung neugeborener Ferkel als asymmetrisch intrauterin wachstumsretardiert anhand des Geburtsgewichtes*

Bei den zur Untersuchung der aIUWR verwendeten Tiermodellen führen (wie in Kapitel 1.3 näher ausgeführt wurde) verschiedene methodische Ansätze – insbesondere Einschränkung der placentaren Blutversorgung, direkte Verminderung der Plazentagröße, Malnutrition bzw. isokalorischer Proteinmangel – zu einer fetalen Mangelversorgung. Diese Erkenntnis stützt die im Kapitel 1.2 ausgeführten Überlegungen, wonach unterschiedliche Einflüsse, die zu einer fetalen Mangelversorgung führen, offensichtlich ein weitgehend stereotypes Reaktionsmuster der adaptiven, asymmetrischen Wachstumsretardierung hervorrufen. Somit ist es naheliegend anzunehmen, dass die natürlich vorkommende Form der aIUWR wahrscheinlich ebenfalls durch fetale Mangelversorgung bedingt ist. Diese These wird durch die Korrelation des placentaren Blutflusses mit dem placentaren bzw. fetalen Gewicht beim Schwein gestützt (Wootton et al. 1977). Deshalb ist trotz der meist ungeklärten Ätiologie der aIUWR bei natürlichem Vorkommen die systematische Untersuchung der Folgen der natürlich vorkommenden Form der aIUWR im Neugeborenenalter möglich und pathogenetisch von uneingeschränktem Interesse.

Die im ersten Teil dieser Arbeit erfasste Anzahl von 512 reif geborenen Tieren ist ausreichend groß, um eine Klassifizierung in Gewichtsklassen bzw. eine Beurteilung der statistischen Verteilung vornehmen zu können: Bei der gegebenen Anzahl der Tiere liegt bei einer vorgegebenen Vertrauenswahrscheinlichkeit von  $p > 99\%$  der Anteil von mindestens 98,68% der Grundgesamtheit zwischen dem größten und kleinsten Wert der untersuchten Zufallstichprobe (Sachs 1992).

Bei der Regressionsanalyse der Verteilung der Geburtsgewichte zeigt sich eine deutliche Abweichung der Kurve von einer Geraden (s. Abb. 3 S. 29 im Kapitel 3.1), wobei sich der Abschnitt oberhalb der 10. Perzentile (bis zur 95. Perzentile) durch eine Regressiongeraden gut approximieren lässt (Bestimmtheitsmaß  $r^2 = 0,99$ ). Dies spricht für eine Normalverteilung der Geburtsgewichte zwischen der 10. und 95. Perzentile (Sachs 1992), wie dies auch für die Geburtsgewichtsverteilung postuliert wird (Wootton et al. 1983).

Die Geburtsgewichte unterhalb der 10. Perzentile lassen sich ebenfalls gut durch eine Regressionsgerade approximieren ( $r^2 = 0,96$ ), jedoch sind die Regressionskoeffizienten beider Reg-

ressionsgeraden signifikant verschieden ( $p < 0,05$ ). Dieser Unterschied spricht dafür, dass bei neugeborenen Ferkeln die Geburtsgewichtsverteilung unterhalb der 10. Perzentile Merkmale einer anderen Verteilung aufweist als die Geburtsgewichtsverteilung zwischen der 10. und der 95. Perzentile. Somit ist hiernach anzunehmen, dass die Tiere dieser Gewichtsklasse, d.h. wachstumsretardierte Tiere, aufgrund besonderer intrauteriner Bedingungen eine diskrete Subpopulation bilden (Royston et al. 1982).

Letzteres wurde bei verschiedenen Spezies mit Mehrlingswürfen gezeigt (Schwein, Hund, Kaninchen, Ratte und Maus) und betraf zwischen 9 und 24% aller untersuchten Würfe (Wootton et al. 1983).

Nachdem dargelegt wurde, dass neugeborene Ferkel mit einem Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile der Verteilung der Geburtsgewichte einer diskreten Subpopulation zugeordnet werden können, soll nun gezeigt werden, dass diese Tiere die Merkmale der asymmetrischen Wachstumsretardierung aufweisen. Diese ist dadurch charakterisiert, dass die Reduktion des Gehirngewichts bei deutlich vermindertem Körpergewicht weniger ausgeprägt ist (was als „brain-sparing-Phänomen“ bezeichnet wird) als die Gewichtsreduktion anderer Organe wie Leber und Nieren, die oft eine überproportionale Gewichtsreduktion aufweisen (Lin und Evans 1984). In unserer Untersuchung beträgt das mittlere Geburtsgewicht der aIUWR-Gruppe 55% des Werts der normalgewichtigen Vergleichsgruppe ( $p < 0,05$ ). Das Gehirngewicht ist mit 94% der NW-Gruppe zwar signifikant ( $p < 0,05$ ), aber deutlich weniger reduziert als das Gewicht anderer parenchymatöser Organe wie Leber (44% der NW-Gruppe,  $p < 0,05$ ), Nieren (50% der NW-Gruppe,  $p < 0,05$ ) und Myokard (57% der NW-Gruppe,  $p < 0,05$ ). Der im experimentellen Bereich bevorzugt genutzte Index zur Kennzeichnung einer aIUWR, das Gewichtsverhältnis von Gehirn und Leber („brain-liver-ratio“), ist bei der aIUWR-Gruppe um 96% erhöht ( $p < 0,05$ ).

Diese Beobachtungen stimmen mit denen von Widdowson und Mitarbeitern überein, die als erste die natürlich auftretende intrauterine Wachstumsretardierung beim Schwein untersuchten und ähnliche Veränderungen des Hirn- bzw. Lebergewichts im Verhältnis zum Körpergewicht untergewichtiger termingerecht geborenen Ferkel feststellten (Widdowson 1971). Bei dieser Arbeit lag das mittlere Geburtsgewicht der aIUWR-Ferkel allerdings deutlich unter dem, welches in unserer Studie als 5. Perzentile der Geburtsgewichtverteilung ermittelt wurde, so dass die Beobachtungen von Widdowson für Tiere mit einer schweren aIUWR, d.h. einem Geburtsgewicht unterhalb der 5. Perzentile der Geburtsgewichtverteilung Gültigkeit besitzen. Die in unserer Untersuchung näher charakterisierten Tiere mit moderater aIUWR,

d.h. einem Geburtsgewicht zwischen der 5. und 10. Perzentile der Geburtsgewichtsverteilung, sind aufgrund ihrer gegenüber den noch leichteren Tieren deutlich besseren Überlebensrate (DeRoth und Downie 1976) als Versuchstiere für pathophysiologische Untersuchungen besser geeignet.

Somit ist nachgewiesen, dass bei neugeborenen Ferkeln der Rasse „Deutsches Land-/Edelschwein“ mit einem Geburtsgewicht zwischen 733 und 847g, welches dem Bereich zwischen der 5. und 10. Perzentile der Geburtsgewichtsverteilung entspricht, eine intrauterine Wachstumsretardierung vom asymmetrischen Typ vorliegt. Durch die damit ermöglichte Gruppenzuordnung neugeborener Ferkel als asymmetrisch intrauterin wachstumsretardiert allein anhand des Geburtsgewichtes eröffnet sich eine praktikable und kostengünstige Möglichkeit, Untersuchungsreihen mit neugeborenen aIUWR-Ferkeln durchzuführen.

## **4.2 Charakterisierung des Tiermodells der natürlich vorkommenden Form der aIUWR beim neugeborenen Ferkel**

### **4.2.1 Wurfgröße und Verteilung der Geburtsgewichte**

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen die Beobachtung, dass beim Hausschwein die Anzahl der neugeborenen Ferkel pro Wurf stark variiert ( $10,2 \pm 2,6$ ). De Roth und Downie ermittelten bei der Auswertung von 16 Würfen von *Sus scrofa domestica* und Erfassung der lebend und tot geborenen Ferkel eine mittlere Wurfgröße von 11,5 Tieren, bei Einbeziehung nur der lebend geborenen Tiere von 10,8 Tieren (DeRoth und Downie 1976).

Die etwas niedrigere Anzahl der Tiere pro Wurf in unserer Untersuchung im Vergleich mit der von De Roth und Downie könnte dadurch begründet sein, dass in letzterer die zur Geburt lebenden Ferkel berücksichtigt wurden, während wir nur die 12 Stunden nach der Geburt lebenden Tiere für die Berechnung der Wurfgröße erfassten.

Bei den eigenen Untersuchungen zeigte das mittlere Geburtsgewicht der Ferkel eines Wurfs eine ausgeprägte indirekte Korrelation mit der Anzahl der Tiere dieses Wurfs, was auch in einer früheren Untersuchung anhand einer kleineren Stichprobe neugeborener Ferkel nachgewiesen wurde (DeRoth und Downie 1976). Weiterhin konnte eine indirekte Korrelation des niedrigsten Geburtsgewichts eines Wurfs mit der Anzahl der Ferkel eines Wurfs festgestellt



werden; Tiere mit einem Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile der Geburtsgewichtsverteilung fanden sich nur in Würfen mit mehr als sieben Ferkeln. Offensichtlich besteht eine Assoziation zwischen der Wurfgröße und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von aIUWR (Pere et al. 1997). Die zunehmende Wurfgröße gilt als ein Hauptfaktor für die natürlich entstehende aIUWR (Han 1993).

Die Ursachen für das Auftreten von aIUWR bzw. einer erheblichen Streuung der Geburtsgewichte der Tiere des gleichen Wurfes beim Schwein sind bislang weitgehend ungeklärt. Ältere Beobachtungen wiesen darauf hin, dass der Implantationsort innerhalb des Uterus bicornis des Hausschweins Einfluss auf die fetale Gewichtsentwicklung hat. So wurde beobachtet, dass das Gewicht der in der Mitte des Uterushorns lokalisierten Feten und deren Anhangsgebilde (Plazenten und Eihäute) signifikant niedriger war als das der mehr ovarial und zervikal gelegenen Früchte (Waldorf et al. 1957, Perry und Rowell 1969). Jedoch wurde die Hypothese einer durch die Gefäßarchitektur des graviden Uterus bedingten Ausbildung hämodynamisch unterprivilegierter Regionen nicht bestätigt (Boye 1956, Perry und Rowell 1969). Dagegen wurde ein enger Zusammenhang zwischen Fetalgewicht und Plazentadurchblutung nachgewiesen (Wootton et al. 1977). Inzwischen konnte außerdem gezeigt werden, dass auch beim Ferkel die placentare 11 $\beta$ -HSD-2 Aktivität indirekt mit dem Fetalgewicht bzw. der Plazentagröße korreliert (Klemcke 2000). Somit ist zu vermuten, dass auch das natürliche Vorkommen von aIUWR beim Schwein durch (die im Kapitel 1.2.3 näher charakterisierte) Störung der placentaren Glukokortikoidschranke verursacht sein könnte.

#### 4.2.2 Die Beeinträchtigung des Wachstums verschiedener Organe bei der aIUWR

##### a) Überblick der Wachstumseinschränkung verschiedener Organe

Wie im letzten Absatz bereits beschrieben, zeigen die Ferkel mit einem Körpergewicht zwischen der 5. und 10. Perzentile die Merkmale der asymmetrischen IUWR, d.h., dass verschiedene Organe bezüglich ihres Gewichts in unterschiedlichem Maß Wachstumseinschränkungen aufweisen. Dieses Phänomen zeigte sich deutlich in der Regressionsanalyse der Verhältnisse von Körpergewicht und verschiedenen Organgewichten, bei der zur besseren Beurteilung der Beträge der Gewichtsvariation der einzelnen Organe das Verhältnis von Körpergewicht und arithmetischem Mittel aller Körpergewichte mit dem Verhältnis von Organgewicht und dem arithmetischem Mittel der Gewichte des untersuchten Organs verglichen wurde.

Die ausgeprägtesten Wachstumseinschränkungen fanden sich bei Leber, Pancreas, Nieren, Muskulatur, Thymus und Schilddrüse. Diese bezüglich des Körpergewichts überproportional reduzierten Organgewichte zeigen in der Regressionsanalyse (bei der das Körpergewicht als unabhängige Variable festgelegt wurde) Anstiege der Regressionsgeraden von 1,12 - 1,32. Bei einer zweiten Gruppe von Organen sind deren Gewichte etwa proportional zum Körpergewicht reduziert, dazu gehören Nebennieren, Herz, Lunge, Milz und Knochen. Die Anstiege der entsprechenden Regressionsgeraden liegen zwischen 0,94 und 1,01. Lediglich die Strukturen des ZNS zeigten bezüglich ihres Gewichtes nur eine geringe Abhängigkeit vom Körpergewicht mit Anstiegen der Regressionsgeraden unter 0,40. Diese Ergebnisse stimmen mit früher veröffentlichten Daten neugeborener Ferkel überein, welche anhand kleinerer Datensätze erhoben wurden (Adams 1971, Dickerson et al. 1971, Widdowson 1971).

Die Ursache für die zumindest bezüglich des Gewichts geringere Beeinträchtigung des Gehirns auf Kosten anderer Organe bleibt unklar. Allerdings versteht man aIUWR heute als Ergebnis eines adaptiven Prozesses, welcher durch oft progressive Veränderungen plazentarer Funktionen in der späteren Periode der Gestation induziert wird (Robinson et al. 1994). Diese Veränderungen gehen mit reduziertem placentaren Sauerstoff- (Carter 1993), Aminosäuren- (Sibley et al. 1997) und Glukosetransfer (Jones et al. 1988a) einher. Durch die Umverteilung im arteriellen Kreislauf des Feten mit bevorzugter Perfusion lebenswichtiger Organe wie des Gehirns, des Herzens und der Nebennieren (Wladimiroff und van-Bel 1987, Yaffe et al. 1987) kann eine vital bedrohliche Minderversorgung dieser Organe zu Lasten der nutritiven Versorgung und damit des Wachstums der für das Überleben weniger wichtigen Organe in der kompensierten Phase der aIUWR vermieden werden.

#### **b) Verschieden stark ausgeprägte Wachstumseinschränkungen im ZNS**

Das ZNS wurde im Hinblick auf die morphometrischen Folgen von moderater aIUWR beim neugeborenen Ferkel auch in Bezug auf etwaige regionale Unterschiede untersucht. Dabei zeigte sich, dass das Großhirn die geringste und das Rückenmark die stärkste Abhängigkeit vom Körpergewicht aufwiesen, Kleinhirn und Medulla oblongata nahmen eine Mittelstellung ein. Diese deskriptiven Befunde sind aufgrund der eigenen Untersuchungen nicht kausal zu interpretieren. Es kann lediglich darauf hingewiesen werden, dass für das Kleinhirn des Schweins ein Wachstumsschub kurz vor der Geburt nachgewiesen wurde (Dickerson und

Dobbing 1967). Formal gesehen könnte eine verminderte cerebellare Gewichtszunahme bei eingeschränkter Nährstoffversorgung als Erklärung für die ausgeprägtere Beeinträchtigung des Kleinhirngewichts gegenüber dem Gewicht des gesamten Hirns bei aIUWR-Ferkeln herangezogen werden. Dies ist jedoch spekulativ und erklärt nicht die zugrunde liegenden Ursachen. Bei einer früheren Untersuchung der Beeinträchtigung verschiedener Hirnteile durch aIUWR bei Ferkeln anhand eines kleineren Datensatzes wurden für Vorder-, Kleinhirn und Hirnstamm keine unterschiedlichen Anteile am Gesamtgewicht des Gehirns festgestellt (Dickerson et al. 1971). Eine abschließende Erklärung für die verschieden starke Affizierung der einzelnen Hirnteile steht zum jetzigen Zeitpunkt noch aus.

### **c) Die Wachstumseinschränkung des Dünndarms**

Die Länge des Dünndarms der wachstumsretardierten Ferkel unserer Untersuchung ist signifikant geringer als die der normalgewichtigen Kontrolltiere. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit anderen Untersuchungen von natürlich entstandenen neugeborenen aIUWR-Ferkeln (Widdowson 1971, Xu et al. 1994), bei denen gegenüber den Kontrolltieren ein signifikant vermindertes Gewicht des Dünndarms bzw. des Gastrointestinaltraktes ermittelt wurde. Bei einer Untersuchung postpartal mit Dexamethason behandelter Ferkel konnte ein vermindertes Dünndarmwachstum mit beschleunigtem Proteinabbau festgestellt werden, welches mit herabgesetzten Konzentrationen von zirkulierendem IGF 1 einherging (Burrin et al. 1999). Demnach scheint den erhöhten Glukokortikoidkonzentrationen der aIUWR-Ferkel (Wise et al. 1991), welche bei verminderter Aktivität der plazentaren 11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 (Klemcke 2000) festgestellt wurde, auch bei der Wachstumseinschränkung des Dünndarms eine pathophysiologische Bedeutung zuzukommen.

#### **4.2.4 Die Bedeutung verschiedener Hormone bei der aIUWR**

Das fetale Wachstum wird hauptsächlich durch fetale und plazentare Faktoren gesteuert, da mütterliche Hormone, welche die Gewebeproliferation und -differenzierung beeinflussen, unter physiologischen Bedingungen die Plazenta nicht in relevanten Mengen passieren (Han und Hill 1994). Fetale Hormone sind für die normale Entwicklung und das normale Wachstum des Feten essentiell. Sie wirken durch metabolische und nicht metabolische Mechanis-

men und stellen sicher, dass die Wachstumsrate der Nährstoffversorgung angepasst ist (Fowden 1995).

#### **a) IGF 1**

Bei der Steuerung des fetalen Wachstums spielen autokrin wirkende peptiderge Wachstumsfaktoren eine zentrale Rolle, vor allem das IGF-System (Insulin like growth factors), also IGF 1 und IGF 2, und die deren Bioverfügbarkeit regulierenden Bindungsproteine (IGFBP 1 bis 6) (Han und Hill 1994). Die IGFs haben metabolische, mitogenetische und differenzierende Eigenschaften, welche eine Hauptrolle bei der Förderung des Wachstums vor und nach der Geburt spielen. Die Kontrolle der fetalen IGF-Produktion erfolgt sowohl durch hormonelle Faktoren als auch durch die Konzentration von Sauerstoff, Glukose und Aminosäuren (Sara und Hall 1990). Die bisherigen Vorstellungen über die regionale bzw. lokale Regulation der IGF-Aktivität sind noch sehr lückenhaft. Allerdings gibt es zunehmend Belege über die organspezifische Beeinflussung bei fetaler Mangelversorgung. So wird bei neugeborenen Ratten in Abhängigkeit vom Ausmaß einer Proteinmangeldiät IGF 1-mRNA in der Leber exprimiert, niedrigere Proteinzufuhr führt zu reduzierter Expression von IGF 1-mRNA und zu vermindertem Körper- bzw. Lebergewicht (Moats Staats et al. 1989). Dagegen besteht im Gehirn eine von der Proteinrestriktion völlig unabhängige Regulation der IGF 1-mRNA (Calikoglu et al. 2001). Bemerkenswert ist die Parallelität im Muster der Organbeteiligung und den bekannten morphometrischen Veränderungen bei asymmetrischer IUWR. Die Bedeutung von oral aus dem Fruchtwasser aufgenommenem IGF 1 für die Reifung des Darms und für normales fetales Wachstum generell konnte durch die Untersuchung von Babys mit intestinaler Atresie nachgewiesen werden, welche eine IUWR aufweisen (Blakelock et al. 1998). Darüber hinaus konnte im Tierversuch bei Schaffeten die durch ösophageale Atresie induzierte Körper- und Organgewichtsreduktionen durch intestinale IGF 1-Infusion verhindert werden (Kimble et al. 1999).

Die Konzentration von zirkulierendem IGF 1 verläuft parallel zur fetalen Glukosekonzentration, darüber hinaus kann Insulin unabhängig von letzterer den IGF 1-Spiegel im Sinne einer direkten Korrelation beeinflussen. Das legt nahe, dass die durch Insulin gesteuerte zelluläre Glukoseverfügbarkeit einen bedeutenden Einfluss auf die Regulation der IGF 1-Produktion ausübt (Fowden 1995). Aus diesem Grunde finden sich – als Folge transplazentarer Mangelversorgung in der Spätphase der Schwangerschaft/Trächtigkeit – bei aIUWR-Feten und -Neugeborenen des Menschen und anderer Spezies wie z. B. dem Schaf, der Ratte und dem

Meerschwein häufig reduzierte Spiegel des zirkulierenden IGF 1 (Jones et al. 1988b, Vileisis und D'Ercole 1988, Thieriot-Prevost et al. 1988). Darüber hinaus wird die Verfügbarkeit der IGFs am IGF 1-Rezeptor bei maternaler Mangelernährung durch Hochregulation des kompetitiv wirksamen IGFBP 1 reduziert (Gallagher et al. 1992, Gallagher et al. 1994). Zur Erklärung der postpartal anhaltenden Wachstumseinschränkung wird die veränderte Sensitivität verschiedener Gewebe gegenüber IGF 1 diskutiert. So konnte die Resistenz fetaler Gewebe gegenüber IGF 1 im Tierversuch demonstriert werden (Simmons et al. 1993, Jensen et al. 1999). In der hier dargestellten Untersuchung neugeborener Ferkel fanden sich in der aIUWR-Gruppe tendenziell, jedoch nicht signifikant erhöhte IGF 1-Plasmakonzentrationen. In einer früheren Studie wurde bei Einbeziehung von neugeborenen Ferkeln mit ausgeprägter aIUWR (mit einem Geburtsgewicht unterhalb der 5. Perzentile) bei diesen eine signifikante IGF 1-Erhöhung nachgewiesen. Demgegenüber wurde bei einer Untersuchung an 14 Tage alten aIUWR-Ferkeln festgestellt, dass diese signifikant niedrigere Konzentrationen an hepatischem IGF 1 aufweisen als die ad libidum gefütterten normalgewichtigen Tiere (Dauncey et al. 1994). Die in unserer Untersuchung unerwartet erhöhten IGF 1-Plasmakonzentrationen der aIUWR-Ferkel könnten möglicherweise durch unkontrollierte Nahrungsaufnahme vor der Untersuchung im Labor bedingt sein. So könnte die resultierende große Streuung der Insulinplasmaspiegel aller untersuchten Ferkel durch gleichsinnige Beeinflussung der IGF 1-Plasmakonzentrationen zur Verfälschung letzterer beigetragen haben. Die Erhöhung der IGF 1-Plasmakonzentration durch Nahrungsaufnahme mit einem Maximum 12 Stunden postprandial konnte für wenige Wochen alte Ferkel nachgewiesen werden (Morovat et al. 1994). Deshalb sind die Ergebnisse der IGF 1-Plasmakonzentration nur mit Einschränkung beurteilbar.

## **b) Insulin**

Insulin ist maßgeblich für die Proliferation fetalen Gewebes und somit für normales Wachstum erforderlich. Seine anabole Wirkung entfaltet es neben gesteigerter Fettablagerung durch erhöhte Aufnahme, Utilisation und Oxidation von Glukose im fetalen Gewebe. Darüber hinaus erhöht es die Konzentration von IGF 1, welches u. a. einen positiven Einfluss auf die Zellteilung und -differenzierung ausübt (Fowden 1995). Weiterhin wird durch Insulin die Proteinsyntheserate im Muskel beim neugeborenen Ferkel stimuliert (Davis et al. 1998). Aufgrund des mit aIUWR einher gehenden erhöhten Risikos für Diabetes mellitus Typ 2 (Curhan et al. 1996) wurden epidemiologische Untersuchungen durchgeführt, welche die Aktivierung der HHN-Achse mit erhöhter Nüchternkortisolplasmakonzentration und damit assoziierter Insu-

linresistenz bei niedrigem Geburtsgewicht nachwiesen (Phillips et al. 1998). Diese Befunde konnten im Tiermodell repliziert werden, wobei der durch Ligatur der uterinen Arterien asymmetrisch wachstumsretardierte Rattennachwuchs im Alter von 26 Wochen Hyperglykämie und Insulinresistenz zeigte (Wolf 2003).

Bei unserer Untersuchung waren in der aIUWR-Gruppe die Insulinplasmakonzentrationen gegenüber den normalgewichtigen Kontrollen nur tendenziell erniedrigt, ohne dass ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden konnte. In einer Untersuchung am Meerschwein, bei dem Wachstumsretardierung durch uterine Arterienligatur bzw. durch maternale Mangelernährung im dritten Trimenon hervorgerufen wurde, fanden sich im Vergleich mit den normalgewichtigen Kontrolltieren jeweils reduzierte Insulinplasmaspiegel (Jones et al. 1984). Auch beim Mensch und anderen Spezies wie z. B. Schaf und Ratte konnten positive Korrelationen des fetalen Körpergewichts mit der Insulinplasmakonzentration festgestellt werden (Fowden 1995).

Die Verteilung der Insulinplasmakonzentrationen in unserer Untersuchung zeigt eine große Streuung (0,05-26,76 µIU/ml), die damit zusammenhängen könnte, dass der Abstand zur letzten Nahrungsaufnahme vor der Blutentnahme zur Hormonbestimmung nicht erfasst wurde. Aufgrund der möglicherweise erfolgten glukose- und aminosäurestimulierten Freisetzung von Insulin aus den pankreatischen  $\beta$ -Zellen (Bolea et al. 1997) sind die Resultate der Insulinbestimmung in der hier durchgeführten Weise nur mit Einschränkung zu beurteilen.

### **c) Schilddrüsenhormone**

Schilddrüsenhormone spielen eine bedeutende Rolle für das fetale Wachstum und die fetale Entwicklung. Ihre spezifische Wirkung in utero unterscheidet sich sowohl zwischen verschiedenen Spezies als auch zu verschiedenen Gestationszeitpunkten, wobei alle untersuchten Arten bei intrauterinem Mangel an Schilddrüsenhormonen abnorme Entwicklungen bestimmter Gewebe aufweisen. Dabei zeigen sich auf zellulärer Ebene sowohl hypoplastische als auch hypotrophische Veränderungen (Browne und Thorburn 1989).

Während bei erwachsenen Säugern praktisch alle physiologischen Effekte der Schilddrüsenhormone dem Trijodthyronin (T3) zugeschrieben werden, scheint in utero Thyroxin (T4) das effektivere Hormon zu sein (Fowden 1995). In unserer Untersuchung fanden sich für T4 in der aIUWR-Gruppe höhere Werte als bei den normalgewichtigen Kontrollen, während für T3 kein signifikanter Unterschied ermittelt werden konnte. Dieser Befund steht im Einklang mit dem Ergebnis einer anderen Untersuchung neugeborener aIUWR-Ferkel (Bauer et al. 2000b).

Die bei neugeborenen aIUWR-Ferkeln festgestellte akzelerierte Muskelfaserdifferenzierung (Wank et al. 2000) und Verminderung des muskulären Gefäßwiderstandes (Bauer et al. 2000b) könnte mit der durch T4 beschleunigten Ausbildung des muskulären Gefäßbettes in der späten Fetalperiode (Hausman und Watson 1994) im Zusammenhang stehen.

Für den Zusammenhang von erhöhtem T4-Spiegel mit reduziertem Körpergewicht beim Schwein sprechen ebenfalls die Ergebnisse der Untersuchung von Latimer, bei welcher T4-substituierte hypophysektomierte Feten niedrigere Körpergewichte aufwiesen als nicht substituierte hypophysektomierte Kontrolltiere. Nach T4-Substitution wurden erhöhte Plasmakonzentrationen sowohl für IGF 1 als auch für IGFBP 1 gemessen, während diese bei nicht substituierten hypophysektomierten Feten im Vergleich zu nicht hypophysektomierten Tieren reduziert waren (Latimer et al. 1993). Möglicherweise werden beim Schwein mit erhöhtem T4-Spiegel die durch IGF 1-Spiegelerhöhung zu erwartenden wachstumsfördernden Effekte durch die ebenfalls erhöhten IGFBP 1-Plasmakonzentrationen überkompensiert.

Die Verminderung der Größe der Plazenta führt beim Schaf zu Neugeborenen mit reduziertem Körpergewicht und T4-Plasmaspiegel (Mellor und Pearson 1977). Beim Schaffetus bewirkt Thyroidektomie im zweiten Trimenon eine 30%igen Körpergewichtsreduktion zur Geburt mit Verzögerungen der Knochen-, Haut und Lungenentwicklung sowie veränderter sympathoadrenerger Antwort auf Hypoxie. Die Utilisation von Sauerstoff und die Glukoseoxidation fetaler Gewebe sind bei Mangel an T4 reduziert (Fowden 1995). Thyroidektomierete Ratten zeigen ebenfalls reduzierte Geburtsgewichte, darüber hinaus konnte eine reduzierte Verzweigung der cerebellaren Neurone gezeigt werden (Timiras und Nzekwe 1989). Zum jetzigen Zeitpunkt bleibt unklar, warum beim Schwein reduziertes Körpergewicht mit erhöhten T4-Plasmakonzentrationen einherzugehen scheint, während bei anderen Arten reduziertes Körpergewicht mit verminderter T4-Plasmakonzentration assoziiert ist.

#### **d) Die Rolle der Nebennieren bei der aIUWR**

##### **Nebennierenmorphologie und Kortisol**

Nachdem die Assoziation von eingeschränktem fetalen Wachstum und der erhöhten Prävalenz von Erkrankungen im Erwachsenenalter wie nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie zunehmend deutlich wurde (Barker 1994), konnte die mehrfach nachgewiesene erhöhte Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN-Achse) mit der Pathogenese dieser Erkrankungen beim Menschen in Zusammenhang gebracht werden. Bei einer Untersuchung von Probanden mit bekanntem Geburtsgewicht, die zwischen

1920 und 1930 geboren wurden, fanden sich ausgeprägte Korrelationen des Nüchtern-Kortisol-Plasmaspiegels mit dem systolischen Blutdruck und dem Glukosespiegel nach oralem Glukosetoleranztest, wobei sich bei denen mit niedrigem Geburtsgewicht höhere Nüchtern-Kortisol-Plasmaspiegel fanden (Phillips et al. 1998). In einer anderen Untersuchung wurde festgestellt, dass die Menge der Glukokortikoidabbauprodukte im 24h-Sammelurin bei neunjährigen mit niedrigem Geburtsgewicht erhöht ist (Clark et al. 1996). Die bei humanen aIUWR-Feten erhöhten Glukokortikoid- und reduzierten ACTH-Plasmaspiegel (Economides et al. 1988) werden vermutlich durch die verminderte Aktivität der plazentaren 11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 (11 $\beta$ -HSD 2) bedingt (Lopez-Bernal et al. 1980), da dadurch die effektive Deaktivierung von maternalen Glukokortikoiden nicht mehr gewährleistet wird.

In unserer Untersuchung waren die auf das Körpergewicht normierten Nebennierenvolumina und -gewichte der aIUWR-Tiere nur tendenziell erhöht, ohne dass ein signifikanter Unterschied zu den normalgewichtigen Kontrolltieren ermittelt werden konnte. Bei Untersuchungen an drei und sieben Tage alten Schweinen korrelierte das Geburtsgewicht negativ mit dem Nebennierengewicht und der Kortisolkonzentration im Plasma sowie mit der ACTH-Sensitivität von Nebennierenrindenzellen *in vitro*. (Klemcke et al. 1993). Die fehlende Signifikanz des Größen- und Gewichtsunterschieds der Nebennieren zwischen der aIUWR- und der Kontrollgruppe in unserer Untersuchung ist am ehesten dadurch zu erklären, dass diese Parameterveränderungen der von uns untersuchten Tiere mit moderater aIUWR (Bereich zwischen der 5. und 10. Perzentile der Geburtsgewichtsverteilung) weniger ausgeprägt sind als bei Einbeziehung aller Tiere mit reduziertem Geburtsgewicht und dieser Effekt durch die niedrige Anzahl der untersuchten Tiere verstärkt wird. Im Alter von 3 Monaten ist bei Schweinen mit vermindertem Geburtsgewicht neben dem Nebennierengewicht als Ausdruck der HHN-Achsen-Aktivierung bereits der basale mittlere arterielle Blutdruck erhöht (Poore et al. 2002), wobei diese Tiere bei unverändertem basalen Kortisolplasmaspiegel auf intravenöser ACTH-Stimulation der Nebennieren mit erhöhten Kortisolplasmakonzentrationen reagieren (Poore und Fowden 2003).

Das Verhältnis der Volumina von Nebennierenrinde und -mark bei den von uns untersuchten neugeborenen aIUWR-Ferkeln zeigte gegenüber dem der Kontrolltiere keine signifikante Veränderung, während bei einer Untersuchung von Schweinen mit reduziertem Geburtsgewicht im Alter von 3 Monaten dieses Verhältnis eine signifikante Zunahme des Nebennierenrindenanteils aufwies (Poore und Fowden 2003). Möglicherweise nimmt der Nebennierenrindenanteil nach der Geburt zu, jedoch könnten auch der kleinere Stichprobenumfang und die



Einbeziehung von Tieren mit nur moderater aIUR die fehlende Signifikanz in unserer Untersuchung bedingen. Zur sicheren Beurteilung des Einflusses moderater aIUR beim neugeborenen Ferkel auf die Größe und Funktion der Nebennieren als Ausdruck der HHN-Achsenaktivierung sind deshalb weitere Untersuchungen mit ausreichendem Stichprobenumfang erforderlich.

#### Katecholamine

Als möglicher pathophysiologischer Mechanismus, welcher zur Entstehung arterieller Hypertonie als Folge von aIUR beiträgt, werden Veränderungen des vegetativen Nervensystems diskutiert (Barker 1998). So sind im Fruchtwasser von humanen aIUR-Neugeborenen die Konzentrationen von Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin sowie deren Metaboliten erhöht (Kudo 1989), auch Feten anderer Spezies weisen erhöhte Katecholaminplasma- und/oder -gewebekonzentrationen auf (Jones und Robinson 1983, Simonetta et al. 1997, Ruijtenbeek et al. 2000). Bei neugeborenen aIUR-Ratten ist die Katecholaminsyntheserate und -freisetzung aus dem Nebennierenmark gegenüber normalgewichtigen Kontrollen erhöht (Shaul et al. 1989), 3 Monate alte Ratten proteinmangelernährter Muttertiere weisen höhere Adrenalin- und Noradrenalinplasmakonzentrationen als der normalgewichtige Nachwuchs ad libidum gefütterter Kontrolltiere auf (Petry et al. 2000). Im Alter von 4 Monaten zeigen aIUR-Ratten nach Stress höhere Noradrenalinplasmakonzentrationen als normalgewichtige Tiere. Auf die pathogenetische Bedeutung der Katecholamine für die aIUR weisen Untersuchungen an Schaffeten hin, denen in der Spätgestation Adrenalin bzw. Noradrenalin infundiert wurde. Im Gegensatz zu dem im Vergleich mit den Kontrolltieren 20% niedrigerem Körpergewicht wurde das Gehirngewicht entsprechend dem Muster der aIUR nur in geringem Umfang beeinträchtigt (Bassett und Hanson 1998). Weiterhin weisen hypoxisch inkubierte Hühnerembryonen neben reduziertem Körpergewicht vermehrte sympathische Innervation der Arterien auf. Somit kann angenommen werden, dass eine Aktivierung des Sympathikotonus ein typisches und pathogenetisch relevantes Merkmal bei aIUR ist.

Lee und Mitarbeiter konnten eine hypoxieinduzierte kardiovaskuläre Antwort bei Ferkeln mit parasympathischer Ganglionblockade ebenso wie bei Kontrolltieren nachweisen, nicht jedoch bei adrenaletomierten Ferkeln (Lee et al. 1980). So konnte gezeigt werden, dass im Gegensatz zu älteren Tieren die kardiovaskuläre Regulation bei neugeborenen Ferkeln aufgrund der verzögerten zentralen sympathischen Reifung hauptsächlich durch zirkulierende Katecholamine erfolgt. Die in unserer Untersuchung signifikant erhöhten Plasmakonzentrationen von Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin der aIUR-Tiere stimmen mit den Ergebnissen ande-

rer Untersuchungen an kleineren Stichproben neugeborenen Ferkeln zum Zeitpunkt der Geburt (Bauer et al. 2000c) sowie 4 Monate danach (Poore et al. 2002) weitgehend überein.

Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs unserer Untersuchung wurden für das auf das Körpergewicht normierte Nebennierenmarkvolumen bei den aIUWR-Tieren gegenüber den Kontrolltieren nur tendenziell größere Werte festgestellt. Zur Bestätigung der vermuteten Nebennierenmarksvergrößerung als morphologisches Korrelat der pathogenetisch relevanten Aktivierung des Sympathikotonus bei aIUWR könnten deshalb weitere morphometrische Nebennierenuntersuchungen neugeborener aIUWR-Ferkel beitragen.

#### 4.2.5 Blutparameter bei der aIUWR

Die häufigste Ursache der aIUWR ist eine verminderte Versorgung des Feten mit Nährstoffen (Gluckman und Harding 1997). Die Verringerung der Wachstumsrate als Folge intrauteriner Mangelerkrankung stellt einen sinnvollen Kompensationsmechanismus dar, welcher dem Feten das Überleben ermöglicht (Warshaw 1985). So kann durch verminderten fetalen Substratverbrauch in der kompensierten Phase der Mangelversorgung ein lebensbedrohliches Ungleichgewicht zwischen plazentarem Angebot und fetalem Bedarf an Nährstoffen und Sauerstoff vermieden werden. Bei den betroffenen Feten finden sich reduzierte Glukoseplasmakonzentrationen (Economides und Nicolaides 1989, Nieto Diaz et al. 1996), welchen durch die Beeinflussung der fetalen Insulin- bzw. IGF 1-Plasmaspiegel bei der Pathogenese der aIUWR eine besondere Bedeutung zukommt (Gluckman und Harding 1997). In unserer Untersuchung sind die Glukoseplasmakonzentrationen der aIUWR-Tiere signifikant vermindert. Dieses Resultat steht in Einklang mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen an wachstumsretardierten neugeborenen Schweinen (DeRoth und Downie 1978, Bauer et al. 1989, Bauer et al. 2000c), Meerschweinchen (Widmark et al. 1990) und anderen Tieren wie z. B. dem Schaf (Robinson et al. 1979) und dem Hund (Kliegman 1988).

Laktat ist während der frühen postpartalen Periode ein wichtiges metabolisches Substrat für das Gehirn. Auch unter normalen Bedingungen erleiden Neugeborene nach der Unterbrechung der transplazentaren Versorgung Nährstoffmangel, bis durch die in der Milch enthaltenen Fettsäuren und Ketonkörper ihre Energiehomöostase wiederhergestellt ist. In dieser Zeit besteht ein Mangel an Glukose und wegen der verzögerten Ketogenese auch an Ketonkörpern, Laktat dient dann als Energiequelle (Medina et al. 1996). Dies konnte an neugeborenen Hunden gezeigt werden, bei denen bei Hypoglykämie die cerebrale arterio-venöse Differenz für Glukose um 71% abfiel, während sie für Laktat signifikant anstieg (Hellmann et al. 1982).

Die bei unserer Untersuchung bestimmten arteriellen Laktatkonzentrationen zeigen zwischen der aIUWR-Gruppe und den normalgewichtigen Kontrollen keinen signifikanten Unterschied, während bei Untersuchungen neugeborener Ratten mit schwerer aIUWR sowie humaner Neugeborener mit verminderter Größe bezüglich des Geburtsgewichtes zum Zeitpunkt der Geburt die Laktatplasmaspiegel gegenüber denen der normalgewichtigen Kontrollen signifikant erhöht waren (Lin et al. 1998, Hawdon und Ward Platt 1993). Diese Erhöhung ist nur einige Stunden postpartal nachweisbar (Hawdon und Ward Platt 1993), so dass als Ursache für die nicht erhöhten Laktatkonzentrationen unserer Untersuchung, welche 12-24 Stunden postpartal gemessen wurden, die Rückbildung der Hyperlaktämie durch die Verfügbarkeit von Nährstoffen über die Muttermilch (Medina et al. 1996) vermutet werden kann. Da die cerebrale Laktatkonzentration humaner Neugeborener mit der Schwere der Wachstumsretardierung korreliert (Leth et al. 1995), könnte die fehlende Erhöhung der Laktatplasmakonzentrationen unserer Untersuchung auch durch die moderate Ausprägung der aIUWR der Versuchstiere (mit einem Geburtsgewicht zwischen der 5. und 10. Perzentile der Geburtsgewichtsverteilung) bedingt sein.

Der Hämoglobingehalt (Hb) und der Hämatokritwert (Hkt-Wert) der aIUWR-Ferkel zeigen in unserer Untersuchung signifikant niedrigere Werte als bei den normalgewichtigen Kontrolltieren. Dieser Befund steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von Messungen an neugeborenen Meerschweinchen, bei denen die aIUWR-Tiere im Vergleich mit den Normalgewichtigen gleiche (Ernst et al. 1997) bzw. erhöhte (Widmark et al. 1990) Hämoglobinkonzentrationen aufwiesen. Bei der Untersuchung einer großen Stichprobe wachstumsretardierter und normalgewichtiger Neugeborener fanden sich in der aIUWR-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe diskret, aber signifikant erhöhte Hb- und Hkt-Werte. Die Autoren interpretierten diesen Befund als Reaktion auf die intrauterine Hypoxie (Rondo und Tomkins 1999).

Da es sich bei den von uns untersuchten Tieren um eine leichte und kompensierte Form der aIUWR handelt, bei der es durch adaptive Wachstumsreduktion offensichtlich noch nicht längerfristig zu einer Beeinträchtigung der respiratorischen Plazentafunktion mit Hypoxie gekommen war, wurde vermutlich keine verstärkte Erythropoese induziert. Eine abschließende Erklärung der reduzierten Hb- und Hkt-Werte der aIUWR-Tiere unserer Untersuchung steht gegenwärtig noch aus.

#### 4.2.6 Die Durchblutung verschiedener Organe, Systemkreislaufparameter und der Vorderhirnstoffwechsel bei aIUWR

Der in unserer Untersuchung bei den aIUWR-Ferkeln gegenüber den Normalgewichtigen signifikant reduzierte mittlere arterielle Blutdruck entspricht den von De Roth und Downie ebenfalls an neugeborenen aIUWR-Ferkeln ermittelten Daten, während die in dieser Studie festgestellte Verminderung der Herzfrequenz der aIUWR-Tiere (DeRoth und Downie 1978) von uns nur tendenziell (ohne Signifikanz) festgestellt wurde. Ebenso fanden sich bei neugeborenen Schafen, bei denen aIUWR durch Ligatur einer uterinen Arterie induziert wurde, im Vergleich mit den Kontrolltieren reduzierte Blutdruckwerte (Oyama et al. 1992). Das auf das Körpergewicht normierte Herzminutenvolumen der von uns untersuchten Tiere zeigt vergleichbare Werte mit den Ergebnissen, die in anderen Untersuchungen an neugeborenen Ferkeln ermittelt wurden (Welch et al. 1994). Auch der fehlende signifikante Unterschied zwischen dem relativen Herzminutenvolumen der Normalgewichtigen und den aIUWR-Tieren unserer Arbeit steht in Einklang mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen wachstumsretardierter Ferkel (Bauer et al. 2000c).

Durch die Regulation der Durchblutung wird die differenzierte Versorgung der verschiedenen Organe mit Nährstoffen und Sauerstoff ermöglicht, welche bei der hypoglykämischen Stoffwechselsituation der aIUWR-Ferkel für die Aufrechterhaltung der Organfunktion eine wichtige Rolle spielt (DeRoth und Downie 1978). Bisher liegen nur wenige Befunde über den Einfluss von aIUWR auf die Organdurchblutung im Neugeborenenalter vor. Der auf das Organgewicht normierte regionale Blutfluss (RBF) zeigt in unserer Untersuchung bei den aIUWR-Ferkeln reduzierte Werte für das Pankreas und das Mesenterium, während der RBF der anderen untersuchten Organe (u. a. Gehirn, Leber und Myokard, s. Tab. 8) keinen signifikanten Unterschied gegenüber dem der normalgewichtigen Kontrolltiere aufweist. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Untersuchungen an Meerschweinchen mit aIUWR, bei denen der auf das Organgewicht normierte RBF der Leber einige Tage vor der Geburt ähnliche Werte wie bei den normalgewichtigen Ferkeln zeigte (Carter und Detmer 1990).

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen mit gleichem auf das Organgewicht normiertem RBF des Gehirns bei aIUWR- und NW-Ferkeln wurde dieser bei einer anderen Untersuchung neugeborener aIUWR-Ferkel gegenüber den Kontrolltieren als vermindert festgestellt (Flecknell et al. 1983). In dieser wie auch in unserer Untersuchung wurde die cerebrale Umsatzrate für Sauerstoff bei den aIUWR- und NW-Tieren als übereinstimmend ermittelt. Die Autoren schlussfolgerten, dass die bereits unter Ruhebedingungen festgestellte erhöhte Sauerstoffaus-

schöpfung des arteriellen Blutes bei cerebralem Sauerstoffmangel ein geringeres Kompensationspotential aufweist und somit das Risiko für hypoxische Hirnschädigung erhöht sein könnte. Die reduzierte cerebrale Durchblutung der aIUWR-Ferkel in dieser Untersuchung gegenüber der unbeeinträchtigten Hirnperfusion in unseren Versuchen könnte durch die verschieden starke Ausprägung der aIUWR bedingt sein. Während wir nur Tiere mit mäßiger aIUWR (mit einem Geburtsgewicht zwischen der 5. und 10. Perzentile der Geburtsgewichtsverteilung) einbezogen, wiesen die aIUWR-Ferkel der Untersuchung von Flecknell niedrigere Geburtsgewichte auf. So könnte die reduzierte Hirndurchblutung dieser schwerer wachstumsretardierten Ferkel als beginnende Dekompensation der kompensierten Wachstumsretardierung der von uns untersuchten Tiere mit mäßiger aIUWR und Umverteilung des Herzminutenvolumens zu Gunsten des Gehirns und zu Lasten innerer Organe (s. Tab. 12) gegenüberstehen (Warshaw 1985).

Der dargestellte Unterschied zu dem in unserer Untersuchung nicht signifikant reduzierten cerebralen RBF könnte auch dadurch bedingt sein, dass die Autoren ein anderes Narkosemittel (Methoxyfluran) verwendeten als in unserer Untersuchung (Isofluran). Zum Einfluss beider Substanzen auf die cerebrale Durchblutung bei normalgewichtigen und aIUWR-Ferkeln liegen keine Untersuchungen vor. Allerdings senkt Methoxyfluran im Gegensatz zu Isofluran die koronare Durchblutung bei Hunden (Tarnow et al. 1977), so dass unterschiedliche Einflüsse beider Substanzen auf die cerebrale Durchblutung bei normalgewichtigen und aIUWR-Ferkeln nicht ausgeschlossen werden können.

Die von uns untersuchten cerebralen Umsatzraten für Glukose und Laktat zeigten unter den während der Bestimmung herrschenden physiologischen Bedingungen keinen signifikanten Unterschied zwischen den normalgewichtigen und den aIUWR-Tieren. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit denen anderer Untersuchungen des cerebralen Glukoseumsatzes beim neugeborenen Schwein (Flecknell et al. 1983) sowie beim neugeborenen Hund (Kliegman 1988). Die unbeeinträchtigte cerebrale Durchblutung und Glukoseutilisation der aIUWR-Ferkel unserer Untersuchung mit einem Geburtsgewicht zwischen der 5. und 10. Perzentile der Geburtsgewichtsverteilung charakterisiert die moderate Ausprägung der aIUWR im Stadium der Kompensation, in welchem die lebensbedrohliche Minderversorgung vitaler Organe mit Sauerstoff und Nährstoffen durch Einschränkung der Wachstumsrate vermieden wird (Warshaw 1985).

### 4.3 **Schlussfolgerungen**

Mit der hier ausgeführten Kennzeichnung der Versuchstiergruppe „aIUWR“ als Tiermodell der kompensierten asymmetrischen intrauterinen Wachstumsretardierung des reif geborenen Neugeborenen wurde die experimentelle Grundlage für systematische Untersuchungen verschiedener Organsysteme unter kliniktypischen Belastungszuständen gelegt. Wir wiesen das natürliche Vorkommen von aIUWR beim Schwein nach und zeigten, dass durch morphometrische Kennzeichnung ein gut definierter Zustand von aIUWR beim neugeborenen Ferkel mit großer Ähnlichkeit zur aIUWR beim Menschen verifiziert werden kann. Durch Gruppenzuordnung der Versuchstiere allein anhand des Geburtsgewichts und die Erfassung des individuellen Gesundheitszustandes mit Hilfe der Kriterien zur Vitalitätseinschätzung von neugeborenen Ferkeln (DeRoth und Downie 1976) wurde ein praktikabler und kostengünstiger Zugang erreicht, um Untersuchungsreihen mit Versuchsgruppen durchzuführen, die hinsichtlich der Wachstumsparameter und des Vitalitätszustandes homogen und gut charakterisiert sind.

Die Nutzung dieses Tiermodells eröffnete inzwischen bereits die Möglichkeit zur systematischen Untersuchung wesentlicher Organbereiche, in denen sich langfristige Folgen der aIUWR manifestieren können: So konnte unter anderem bei aIUWR in der frühen Neonatalperiode eine Akzeleration der Muskelentwicklung mit erhöhter spezifischer Muskelkraft und beschleunigter Differenzierung dieser Muskeln (Konversion von unreiferen glykolytischen Typ II Fasern hin zu reifen oxidativen Typ I Fasern) (Wank et al. 2000) sowie eine beschleunigte funktionelle Entwicklung der cerebralen dopaminergen Aktivität festgestellt werden (Bauer et al. 2001). Demgegenüber ist eine erhebliche strukturelle und funktionelle Retardierung durch aIUWR im Hinblick auf die Nierentätigkeit (ausgeprägtes Nephronendefizit und erheblich eingeschränkte Primärharnbildung) bei neugeborenen Ferkeln nachgewiesen worden (Bauer et al. 2000c, Bauer et al. 2002). Weiterhin bewirkt aIUWR offensichtlich eine Verbesserung der Kompensationsfähigkeit gradueller O<sub>2</sub>- Mangelzustände, wie die verminderte Einschränkung der renalen Hämodynamik bei schwerer normokapnischer Hypoxie (Bauer et al. 2000a) und die erst bei stärkerer Blutdrucksenkung auftretende Einschränkung von Hirndurchblutung und cerebralem Sauerstoffumsatz (Bauer et al. 1997) zeigen.

Weiterführende Untersuchungen sind erforderlich, um die Mechanismen der bei aIUWR im Neugeborenenalter auftretenden Alterationen und deren Bedeutung für die Langzeitfolgen aufzuklären. Eine besonders dringliche Herausforderung wird dabei der Beitrag zur Beeinflussbarkeit offensichtlich langfristig prägender Auswirkungen intrauteriner Malnutrition sein.

## 5. Literatur

- Adams PH. 1971. Intrauterine growth retardation in the pig. II. Development of the skeleton. *Biol Neonate*, 19:341-353.
- Alexander G. 1964. Studies on the placenta of the sheep (*Ovis aries* L.). Effect of surgical reduction in the number of caruncles. *J Reprod Fertil*, 7:307-322.
- Amiel Tison C, Pettigrew AG. 1991. Adaptive changes in the developing brain during intrauterine stress. *Brain Dev*, 13 (2):67-76.
- Anderson LL, Hard DL. 1978. Prolonged starvation on fetal brain development and neonatal growth in pig. *Fed Proc*, 37:371.
- Ashworth CJ, McArdle HJ. 1999. Both placental amino acid uptake and fetal plasma amino acid concentrations differ between small and normally-grown porcine fetuses. *Early Hum Dev*, 54:90-91.
- Ashworth CJ, Finch AM, Page KR, Nwagwu MO, McArdle HJ. 2001. Causes and consequences of fetal growth retardation in pigs. *Reprod Suppl*, 58:233-246.
- Barker DJ. 1994. Outcome of low birthweight. *Horm Res*, 42 (4-5):223-230.
- Barker DJ. 1998. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci*, 95 (2):115-128.
- Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. 1989. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ*, 298 (6673):564-567.
- Bassett JM, Hanson C. 1998. Catecholamines inhibit growth in fetal sheep in the absence of hypoxemia. *Am J Physiol*, 274 (6 Pt 2):1536-1545.
- Bauer R, Walter B, Zwiener U. 2000a. Effect of severe normocapnic hypoxia on renal function in growth-restricted newborn piglets. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 279 (3):1010-1016.
- Bauer R, Walter B, Wurker E, Kluge H, Zwiener U. 1996. Colored microsphere technique as a new method for quantitative-multiple estimation of regional hepatic and portal blood flow. *Exp Toxicol Pathol*, 48 (5):415-420.
- Bauer R, Wank V, Walter B, Blickhan R, Zwiener U. 2000b. Reduced muscle vascular resistance in intrauterine growth restricted newborn piglets. *Exp Toxicol Pathol*, 52 (3):271-276.
- Bauer R, Hoyer D, Walter B, Gaser E, Kluge H, Zwiener U. 1997. Changed systemic and cerebral hemodynamics and oxygen supply due to gradual hemorrhagic hypotension induced by an external PID-controller in newborn swine. *Exp Toxicol Pathol*, 49 (6):469-476.
- Bauer R, Walter B, Gaser E, Rosel T, Kluge H, Zwiener U. 1998a. Cardiovascular function and brain metabolites in normal weight and intrauterine growth restricted newborn piglets-effect of mild hypoxia. *Exp Toxicol Pathol*, 50 (4-6):294-300.
- Bauer R, Walter B, Ihring W, Kluge H, Lampe V, Zwiener U. 2000c. Altered renal function in growth-restricted newborn piglets. *Pediatr Nephrol*, 14 (8-9):735-739.
- Bauer R, Walter B, Vorwieger G, Bergmann R, Fuchtnier F, Brust P. 2001. Intrauterine growth restriction induces up-regulation of cerebral aromatic amino acid decarboxylase activity in newborn piglets: [18F]fluorodopa positron emission tomography study. *Pediatr Res*, 49 (4):474-480.
- Bauer R, Walter B, Bauer K, Klupsch R, Patt S, Zwiener U. 2002. Intrauterine growth restriction reduces nephron number and renal excretory function in newborn piglets. *Acta Physiol Scand*, 176 (2):83-90.



- Bauer R, Walter B, Hoppe A, Gaser E, Lampe V, Kauf E, Zwiener U. 1998b. Body weight distribution and organ size in newborn swine (*sus scrofa domestica*) -- a study describing an animal model for asymmetrical intrauterine growth retardation. *Exp Toxicol Pathol*, 50 (1):59-65.
- Bauer R, Zwiener U, Buchenau W, Hoyer D, Witte H, Lampe V, Burgold K, Zieger M. 1989. Restricted cardiovascular and cerebral performance of intra-uterine growth retarded newborn piglets during severe hypoxia. *Biomed Biochim Acta*, 48 (9):697-705.
- Benediktsson R, Lindsay RS, Noble J, Seckl JR, Edwards CR. 1993. Glucocorticoid exposure in utero: new model for adult hypertension. *Lancet*, 341 (8841):339-341.
- Blakelock R, Upadhyay V, Kimble R, Pease P, Kolbe A, Harding J. 1998. Is a normally functioning gastrointestinal tract necessary for normal growth in late gestation? *Pediatr Surg Int*, 13 (1):17-20.
- Bolea S, Pertusa JA, Martin F, Sanchez-Andres JV, Soria B. 1997. Regulation of pancreatic beta-cell electrical activity and insulin release by physiological amino acid concentrations. *Pflugers Arch*, 433 (6):699-704.
- Boye H. 1956. Vergleichende Untersuchungen über die arterielle Gefäßversorgung des Uterus von Wild- und Hausschweinen. *Z Tierzucht zücht Biol*, 67:259-296.
- Browne CA, Thorburn GD. 1989. Endocrine control of fetal growth. *Biol Neonate*, 55 (6):331-346.
- Buckley NM. 1986. Maturation of circulatory system in three mammalian models of human development. *Comp Biochem Physiol A*, 83 (1):1-7.
- Burrin DG, Wester TJ, Davis TA, Fiorotto ML, Chang X. 1999. Dexamethasone inhibits small intestinal growth via increased protein catabolism in neonatal pigs. *Am J Physiol*, 276 (2 Pt 1):E269-277.
- Calikoglu A, Karayal A, D'Ercole A. 2001. Nutritional regulation of IGF-I expression during brain development in mice. *Pediatr Res*, 49 (2):197-202.
- Campbell AL, Murphy BE. 1977. The maternal-fetal cortisol gradient during pregnancy and at delivery. *J Clin Endocrinol Metab*, 45 (3):435-440.
- Carter AM. 1993. Current topic: Restriction of placental and fetal growth in the guinea-pig. *Placenta*, 14:125-135.
- Carter AM, Detmer A. 1990. Blood flow to the placenta and lower body in the growth-retarded guinea pig fetus. *J Dev Physiol*, 13:261-269.
- Chiswick ML. 1985. Intrauterine growth retardation. *Br Med J*, 291:845-848.
- Clark PM, Hindmars PC, Shiell AW, Law CM, Honour JW, Barker DJ. 1996. Size at birth and adrenocortical function in childhood. *Clin Endocrinol Oxf*, 45 (6):721-726.
- Cohen WR, Piasecki GJ, Jackson BT. 1982. Plasma catecholamines during hypoxemia in fetal lamb. *Am J Physiol*, 243 (5):R520-525.
- Constancia M, Hemberger M, Hughes J, Dean W, Ferguson-Smith A, Fundele R, Stewart F, Kelsey G, Fowden A, Sibley C, Reik W. 2002. Placental-specific IGF-II is a major modulator of placental and fetal growth. *Nature*, 417 (6892):945-948.
- Cooper JE. 1975. The use of the pig as an animal model to study problems associated with low birth-weight. *Lab Anim*, 9:329-336.
- Creasy RK, Barrett CT, de Swiet M, Kahanpaa KV, Rudolph AM. 1972. Experimental intrauterine growth retardation in the sheep. *Am J Obstet Gynecol*, 112 (4):566-573.

- Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Spiegelman D, Ascherio AL, Stampfer MJ. 1996. Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. *Circulation*, 94 (12):3246-3250.
- Dauncey MJ, Burton KA, Tivey DR. 1994. Nutritional modulation of insulin-like growth factor-I expression in early postnatal piglets. *Pediatr Res*, 36:77-84.
- Davis TA, Burrin DG, Fiorotto ML, Reeds PJ, Jahoor F. 1998. Roles of insulin and amino acids in the regulation of protein synthesis in the neonate. *J Nutr*, 128 (2 Suppl):347-350.
- DeRoth L, Downie HG. 1976. Evaluation of viability of neonatal swine. *Can Vet Jour*, 17:275-279.
- DeRoth L, Downie HG. 1978. Basic cardiovascular parameters in the underweight neonatal swine. *Biol Neonate*, 34 (3-4):155-160.
- Dickerson JW, Dobbing J. 1967. Prenatal and postnatal growth and development of the central nervous system of the pig. *Proc R Soc Med*, 166:384-395.
- Dickerson JWT, Merat A, Widdowson EM. 1971. Intra-uterine growth retardation in the pig. III. The chemical structure of the brain. *Biol Neonate*, 19:354-362.
- Dobbing J, Sands J. 1979. Comparative aspects of the brain growth spurt. *Early Hum Dev*, 3 (1):79-83.
- Dornan J, Ritchie J, Ruff S. 1984. The rate and regularity of breathing movements in the normal and growth-retarded fetus. *Br J Obstet Gynaecol*, 91(1):31-36.
- Economides DL, Nicolaides KH. 1989. Blood glucose and oxygen tension levels in small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol*, 160 (2):385-389.
- Economides DL, Nicolaides KH, Linton EA, Perry LA, Chard T. 1988. Plasma cortisol and adrenocorticotropin in appropriate and small for gestational age fetuses. *Fetal Ther*, 3 (3):158-164.
- Ernst LM, Sanders MM, Salafia CM, Carter AM. 1997. Cell populations in the bone marrow of guinea pig fetuses with intrauterine growth retardation. *Pediatr Pathol Lab Med*, 17 (4):561-568.
- Evain-Brion D, V. M, Alsat E, Frankenne F. 1992. Placental growth hormone levels in normal and pathological pregnancies. *Horm Res*, 37 (4):7.
- Evans M, Mukherjee A, Schulman J. 1984. Animal Models. In: Lin C, Evans M, Hrsg. Intrauterine growth retardation: pathophysiology and clinical management. New York: McGraw-Hill Book Company, 169-171.
- Fancourt R, Campbell S, Harvey D, Norman AP. 1976. Follow-up study of small-for-dates babies. *Br Med J*, 1 (6023):1435-1437.
- Flake AW, Villa RL, Adzick NS, Harrison MR. 1987. Transamniotic fetal feeding. II. A model of intrauterine growth retardation using the relationship of "natural runting" to uterine position. *J Pediatr Surg*, 22 (9):816-819.
- Flecknell PA, Wootton R, John M. 1983. Cerebral blood flow and cerebral metabolism in normal and intrauterine growth-retarded neonatal piglets. *Clinical Sciences*, 64:161-165.
- Flecknell PA, Wootton R, John M, Royston JP. 1981. Pathological features of intra-uterine growth retardation in the piglet: differential effects on organ weights. *Diagn Histopathol*, 4 (4):295-298.
- Fowden AL. 1995. Endocrine regulation of fetal growth. *Reprod Fertil Dev*, 7 (3):351-363.
- Fowden AL, Li J, Forhead AJ. 1998. Glucocorticoids and the preparation for life after birth: are there long-term consequences of the life insurance? *Proc Nutr Soc*, 57 (1):113-122.

- Gallaher BW, Breier BH, Oliver MH, Harding JE, Gluckman PD. 1992. Ontogenic differences in the nutritional regulation of circulating IGF binding proteins in sheep plasma. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 126 (1):49-54.
- Gallaher BW, Oliver MH, Eichhorn K, Kessler U, Kiess W, Harding JE, Gluckman PD, Breier BH. 1994. Circulating insulin-like growth factor II/mannose-6-phosphate receptor and insulin-like growth factor binding proteins in fetal sheep plasma are regulated by glucose and insulin. *Eur J Endocrinol*, 131 (4):398-404.
- Gennser G, Rymark P, Isberg PI. 1988. Low birth weight and risk of high blood pressure in adulthood. *Br Med J*, 296:1498-1500.
- Glauser EM. 1966. Advantages of piglets as experimental animals in pediatric research. *Expl Med Surg*, 24:182-190.
- Gluckman PD, Harding JE. 1997. The physiology and pathophysiology of intrauterine growth retardation. *Horm Res*, 48 Suppl 1:11-16.
- Goldenberg RL, Cliver SP. 1997. Small for gestational age and intrauterine growth restriction: definitions and standards. *Clin Obstet Gynecol*, 40 (4):704-714.
- Gootman PM. 1986. Development of the central autonomic regulation of cardiovascular function. In: Gootman PM, Hrsg. *Developmental neurobiology of the autonomic nervous system*. Clifton, NJ: Humana Press, 279-325.
- Gruenwald P. 1965. Terminology of infants of low birth weight. *Dev Med Child Neurol*, 7 (5):578-580.
- Han VK. 1993. Pathophysiology, cellular and molecular mechanisms of foetal growth retardation. *Equine Vet J* Suppl, (14):12-16.
- Han VKM, Hill DJ. 1994. Growth factors in fetal growth. In: Thorburn GD, Harding R, Hrsg. *Textbook of Fetal Physiology*. Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press, 48-69.
- Harding R, Sigger JN, Wickham PJ. 1983. Fetal and maternal influences on arterial oxygen levels in the sheep fetus. *J Dev Physiol*, 5 (4):267-276.
- Harel SH, Shapira Y, Hartzler J, Teng EL, Quiligan E, van der Meulen JP. 1978. Neuromotor development in relation to birth weight in rabbits. *Biol Neonate*, 33:1-7.
- Hausman GJ, Watson R. 1994. Regulation of fetal muscle development by thyroxine. *Acta Anat Basel*, 149 (1):21-30.
- Hawdon JM, Ward Platt MP. 1993. Metabolic adaptation in small for gestational age infants. *Arch Dis Child*, 68 (3 Spec No):262-268.
- Hellmann J, Vannucci RC, Nardis EE. 1982. Blood-brain barrier permeability to lactic acid in the newborn dog: lactate as a cerebral metabolic fuel. *Pediatr Res*, 16 (1):40-44.
- Henderson Smart DJ. 1995. Postnatal consequences of chronic intrauterine compromise. *Reprod Fertil Dev*, 7 (3):559-565.
- Hensleigh PA, Johnson DC. 1971. Heat stress effects during pregnancy. I: Retardation of fetal rat growth. *Fertil Steril*, 22:522-.
- Hill DE. 1985. *Swine in perinatal research: An overview*. London: Plenum Press.
- Hill DE, Myers RE, Holt AB, Scott RE, Cheek DB. 1971. Fetal Growth Retardation by Experimental Placental Insufficiency in the Rhesus Monkey. *Biol Neonate*, 19:68-82.

- Jansson T, Persson E. 1990. Placental transfer of glucose and amino acids in intrauterine growth retardation: studies with substrate analogs in the awake guinea pig. *Pediatr Res*, 28 (3):203-208.
- Jensen A, Hohmann M, Kunzel W. 1987. Redistribution of fetal circulation during repeated asphyxia in sheep: effects on skin blood flow, transcutaneous PO<sub>2</sub>, and plasma catecholamines. *J Dev Physiol*, 9 (1):41-55.
- Jensen EC, Harding JE, Bauer MK, Gluckman PD. 1999. Metabolic effects of IGF-I in the growth retarded fetal sheep. *J Endocrinol*, 161 (3):485-494.
- Jones C, Lafeber H, Roebuck M. 1984. Studies on the growth of the fetal guinea pig. Changes in plasma hormone concentration during normal and abnormal growth. *J-Dev-Physiol* 1984 Dec; 6(6): 461-72,
- Jones CT, Robinson JS. 1983. Studies on experimental growth retardation in sheep. Plasma catecholamines in fetuses with small placenta. *J Dev Physiol*, 5 (2):77-87.
- Jones CT, Harding JE, Gu W, Lafeber HN. 1988a. Placental metabolism and endocrine effects in relation to the control of fetal and placental growth. In: Kunzel W, Jensen A, Hrsg. *The Endocrine Control of the Fetus*. Heidelberg: Springer Verlag, 213-222.
- Jones CT, Gu W, Harding JE, Price DA, Parer JT. 1988b. Studies on the growth of the fetal sheep. Effects of surgical reduction in placental size, or experimental manipulation of uterine blood flow on plasma sulphation promoting activity and on the concentration of insulin-like growth factors I and II. *J Dev Physiol*, 10 (2):179-189.
- Kimble RM, Breier BH, Gluckman PD, Harding JE. 1999. Enteral IGF-I enhances fetal growth and gastrointestinal development in oesophageal ligated fetal sheep. *J Endocrinol*, 162 (2):227-235.
- Klemcke HG. 2000. Dehydrogenase and oxoreductase activities of porcine placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *Life Sci*, 66 (11):1045-1052.
- Klemcke HG, Christenson RK. 1996. Porcine placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity. *Biol Reprod*, 55 (1):217-223.
- Klemcke HG, Lunstra DD, Brown Borg HM, Borg KE, Christenson RK. 1993. Association between low birth weight and increased adrenocortical function in neonatal pigs. *J Anim Sci*, 71 (4):1010-1018.
- Kliegman RM. 1988. Cerebral metabolic response to neonatal hypoglycemia in growth-retarded dogs. *Pediatr Res*, 24 (5):649-652.
- Kudo T. 1989. Role of fetal catecholamines before and during birth. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*, 41 (8):1027-1032.
- Kurjak A, Latin V, Polak J. 1978. Ultrasonic recognition of two types of growth retardation by measurement of four fetal dimensions. *J Perinat Med* 1978; 6(2): 102-8,
- Lafeber H, Rolph T, Jones C. 1984. Studies on the growth of the fetal guinea pig. The effects of ligation of the uterine artery on organ growth and development. *J Dev Physiol*, 6 (6):441-459.
- Lang U, Baker RS, Braems G, Zygmunt M, Kunzel W, Clark KE. 2003. Uterine blood flow-a determinant of fetal growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 110 Suppl 1:55-61.
- Langley Evans SC, Nwagwu M. 1998. Impaired growth and increased glucocorticoid-sensitive enzyme activities in tissues of rat fetuses exposed to maternal low protein diets. *Life Sci*, 63 (7):605-615.
- Latimer AM, Hausman GJ, McCusker RH, Buonomo FC. 1993. The effects of thyroxine on serum and tissue concentrations of insulin-like growth factors (IGF-I and -II) and IGF-binding proteins in the fetal pig. *Endocrinology*, 133 (3):1312-1319.

- Lee JC, Werner JC, Downing SE. 1980. Adrenal contribution to cardiac responses elicited by acute hypoxia in piglets. *Am J Physiol*, 239 (6):751-755.
- Leth H, Toft PB, Pryds O, Peitersen B, Lou HC, Henriksen O. 1995. Brain lactate in preterm and growth-retarded neonates. *Acta Paediatr*, 84 (5):495-499.
- Lin C, Evans M. 1984. Part 1: Basic considerations. Introduction. In: Lin C, Evans M, Hrsg. Intrauterine growth retardation: pathophysiology and clinical management. New York: McGraw-Hill Book Company, 3-15.
- Lin CH, Gelardi NL, Cha CJ, Oh W. 1998. Cerebral metabolic response to hypoglycemia in severe intrauterine growth-retarded rat pups. *Early Hum Dev*, 52 (1):1-11.
- Lopez-Bernal A, Flint APF, Anderson ABF. 1980. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity (E.C.1.1.1.146) in human placenta and decidua. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 13:1081-1087.
- Makowski EL, Meschia G, Droegemueller W, Battaglia FC. 1968. Measurement of umbilical arterial blood flow to the sheep placenta and fetus in utero. Distribution to cotyledons and the intercotyledonary chorion. *Circ Res*, 23 (5):623-631.
- Medina JM, Tabernero A, Tovar JA, Martin Barrientos J. 1996. Metabolic fuel utilization and pyruvate oxidation during the postnatal period. *J Inher Metab Dis*, 19 (4):432-442.
- Mellor DJ, Pearson RA. 1977. Some changes in the composition of blood during the first 24 hours after birth in normal and growth retarded lambs. *Ann Rech Vet*, 8 (4):460-467.
- Moats Staats BM, Brady JL, Jr., Underwood LE, D'Ercole AJ. 1989. Dietary protein restriction in artificially reared neonatal rats causes a reduction of insulin-like growth factor-I gene expression. *Endocrinology*, 125 (5):2368-2374.
- Morovat A, Burton KA, Dauncey MJ. 1994. Short-term regulation of plasma IGF-I concentration by food intake in young growing pigs. *Horm Metab Res*, 26 (6):265-269.
- Mount LE. 1966. Thermal and metabolic comparisons between the newborn pig and human infant. In: Bustad L, McClelland R, Hrsg. Swine in biomedical research. Columbus, Ohio: Battelle Memorial Institute,
- Myers RE, Hill DE, Holt AB, Scott RE, al. e. 1971. Fetal Groth Retardation Produced by Experimental Placental Insufficiency in the Rhesus Monkey. *Biol Neonate*, 18:379-394.
- Nieto Diaz A, Villar J, Matorras Weinig R, Valenzuela Ruiz P. 1996. Intrauterine growth retardation at term: association between anthropometric and endocrine parameters. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 75 (2):127-131.
- Nwagwu MO, Page KR, Thain A, Finch AM, McArdle HJ, Ashworth CJ. 2002. Differences in fetal pig plasma cortisol between inadequately grown and normal-sized fetuses are not related to changes in fetal plasma ACTH. *J Physiol*:539.
- Oliver MH, Harding JE, Breier BH, Evans PC, Gluckman PD. 1993. Glucose but not a mixed amino acid infusion regulates plasma insulin-like growth factor-I concentrations in fetal sheep. *Pediatr Res*, 34 (1):62-65.
- Owens JA, Falconer J, Robinson JS. 1986. Effect of restriction of placental growth on umbilical and uterine blood flows. *Am J Physiol*, 250 (3 Pt 2):427-434.
- Owens JA, Falconer J, Robinson JS. 1989a. Glucose metabolism in pregnant sheep when placental growth is restricted. *Am J Physiol*, 257 (2 Pt 2):350-357.
- Owens JA, Owens PC, Robinson JS. 1989b. Experimental fetal growth retardation: metabolic and endocrine aspects. In: Gluckmann PD, Johnston WM, Nathanielsz PW, Hrsg. Advances in fetal physiology Reviews in honour of DC Liggins. Ithaca: Perinatal Press, 263-268.

- Oyama K, Padbury J, Chappell B, Martinez A, Stein H, Humme J. 1992. Single umbilical artery ligation-induced fetal growth retardation: effect on postnatal adaptation. *Am J Physiol*, 263 (3 Pt 1):575-583.
- Pere MC, Dourmad JY, Etienne M. 1997. Effect of number of pig embryos in the uterus on their survival and development and on maternal metabolism. *J Anim Sci*, 75 (5):1337-1342.
- Perry JS, Rowell JG. 1969. Variations in foetal weight and vascular supply along the uterine horn of the pig. *J Reprod Fertil*, 19 (3):527-534.
- Petry CJ, Dorling MW, Wang CL, Pawlak DB, Ozanne SE. 2000. Catecholamine levels and receptor expression in low protein rat offspring. *Diabet Med*, 17 (12):848-853.
- Phillips DI, Barker DJ, Fall CH, Seckl JR, Whorwood CB, Wood PJ, Walker BR. 1998. Elevated plasma cortisol concentrations: a link between low birth weight and the insulin resistance syndrome? *J Clin Endocrinol Metab*, 83 (3):757-760.
- Poore KR, Fowden AL. 2003. The effect of birth weight on hypothalamo-pituitary-adrenal axis function in juvenile and adult pigs. *J Physiol*, 547 (Pt 1):107-116.
- Poore KR, Forhead AJ, Gardner DS, Giussani DA, Fowden AL. 2002. The effects of birth weight on basal cardiovascular function in pigs at 3 months of age. *J Physiol*, 539 (Pt 3):969-978.
- Reik W, Walter J. 2001. Genomic imprinting: parental influence on the genome. *Nat Rev Genet*, 2 (1):21-32.
- Resnick O, Miller M, Forbes W, Hall R, Kemper T, Bronzino J, Morgane PJ. 1979. Developmental protein malnutrition: Influences on the central nervous system of the rat. *Neurosci Biobehav Rev*, 3:233-246.
- Robinson JS, Owens JA, Owens PC. 1994. Fetal growth and fetal growth retardation. In: Thorburn GD, Harding R, Hrsg. *Textbook of Fetal Physiology*. Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press, 83-94.
- Robinson JS, Kingston EJ, Jones CT, Thorburn GD. 1979. Studies on experimental growth retardation in sheep. The effect of removal of a endometrial caruncles on fetal size and metabolism. *J Dev Physiol*, 1 (5):379-398.
- Rondo PH, Tomkins AM. 1999. Maternal iron status and intrauterine growth retardation. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 93 (4):423-426.
- Royston JP, Flecknell PA, Wootton R. 1982. New evidence that the intra-uterine growth-retarded piglet is a member of a discrete subpopulation. *Biol Neonate*, 42 (1-2):100-104.
- Ruijtenbeek K, le Noble FA, Janssen GM, Kessels CG, Fazzi GE, Blanco CE, De Mey JG. 2000. Chronic hypoxia stimulates periarterial sympathetic nerve development in chicken embryo. *Circulation*, 102 (23):2892-2897.
- Sachs L. 1992. *Angewandte Statistik*. 7te Aufl. Berlin: Springer-Verlag, 369-370.
- Saintonge J, Rosso P. 1981. Placental blood flow and transfer of nutrient analogs in large, average, and small guinea pig littermates. *Pediatr Res*, 15 (2):152-156.
- Sara VR, Hall K. 1990. Insulin-like growth factors and their binding proteins. *Physiol Rev*, 70 (3):591-614.
- Schneider H, Schneider KTM. 2000. Intrauterine Wachstumsretardierung (IUWR). In: Schneider H, Husslein P, Schneider KTM, Hrsg. *Geburtshilfe*. Berlin: Springer, 511-538.
- Schoknecht PA, Pond WG, Mersmann HJ, Maurer RR. 1993. Protein restriction during pregnancy affects post-natal growth in swine progeny. *J Nutr*, 123 (11):1818-1825.
- Shaul PW, Cha CJ, Oh W. 1989. Neonatal sympathoadrenal response to acute hypoxia: impairment after experimental intrauterine growth retardation. *Pediatr Res*, 25 (5):466-472.

- Sibley C, Glazier J, D'Souza S. 1997. Placental transporter activity and expression in relation to fetal growth. *Exp Physiol*, 82 (2):389-402.
- Simmons RA, Flozak AS, Ogata ES. 1993. The effect of insulin and insulin-like growth factor-I on glucose transport in normal and small for gestational age fetal rats. *Endocrinology*, 133 (3):1361-1368.
- Simonetta G, Rourke AK, Owens JA, Robinson JS, McMillen IC. 1997. Impact of placental restriction on the development of the sympathoadrenal system. *Pediatr Res*, 42 (6):805-811.
- Smith GCS, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. 2002. Early-pregnancy origins of low birth weight. *Nature*, 417:916.
- Tarnow J, Eberlein HJ, Oser G, Patschke D, Schneider E, Schweichel E, Wilde J. 1977. Hamodynamik, Myokardkontraktilität, Ventrikelvolumina und Sauerstoffversorgung des Herzens unter verschiedenen Inhalationsanaesthetika. *Anaesthesist*, 26 (5):220-230.
- Thieriot-Prevost G, Boccara JF, Francoual C, Badoual J, Job JC. 1988. Serum insulin-like growth factor 1 and serum growth-promoting activity during the first postnatal year in infants with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res*, 24:380-383.
- Thordstein M. 1991. Cerebral vulnerability in intrauterine growth retardation. Göteborg: Chalmers Tekniska Högskola.
- Timiras PS, Nzekwe EU. 1989. Thyroid hormones and nervous system development. *Biol Neonate*, 55 (6):376-385.
- van Geijn HP, Kaylor WM, Nicola KR. 1980. Induction of severe intrauterine growth retardation in the Sprague-Dawley rat. *Am J Obstet Gynecol*, 137:43-46.
- Vileisis RA, D'Ercole AJ. 1988. Tissue and serum concentrations of somatomedin-C/insulin-like growth factor 1 in fetal rats made growth retarded by uterine artery ligation. *Pediatr Res*, 20:126-130.
- Waldorf DP, Foote WC, Self HL, Chapman AB, Casida LE. 1957. Factors affecting fetal pig weight late in gestation. *J Anim Sci*, 16:976-985.
- Walter B, Bauer R, Gaser E, Zwiener U. 1997. Validation of the multiple colored microsphere technique for regional blood flow measurements in newborn piglets. *Basic Res Cardiol*, 92 (3):191-200.
- Wank V, Bauer R, Walter B, Kluge H, Fischer MS, Blickhan R, Zwiener U. 2000. Accelerated contractile function and improved fatigue resistance of calf muscles in newborn piglets with IUGR. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 278 (2):304-310.
- Warshaw JB. 1985. Intrauterine growth retardation: adaptation or pathology? *Pediatrics*, 76 (6):998-999.
- Welch E, Duara S, Suguihara C, Bandstra E, Bancalari E. 1994. Validation of cardiac output measurements with noninvasive Doppler echocardiography by thermodilution and Fick methods in newborn piglets. *Biol Neonate*, 66 (2-3):137-145.
- Widdowson EM. 1971. Intra-uterine growth retardation in the pig. I. Organ size and cellular development at birth and after growth to maturity. *Biol Neonate*, 19:329-340.
- Widmark C, Jansson T, Lindecrantz K, Rosen KG. 1990. ECG wave form, short term heart rate variability and plasma catecholamine concentrations in intrauterine growth-retarded guinea-pig fetuses. *J Dev Physiol*, 13 (5):289-293.
- Wigglesworth JS. 1964. Experimental growth retardation in the foetal rat. *J Path Bact*, 88:1-13.
- Winick M, Noble A. 1965. Quantitative changes in DNA, RNA, and protein during prenatal and postnatal growth in the rat. *Dev Biol*, 12 (3):451-466.

- Wise T, Stone RT, Vernon MW. 1991. Relationships of serum estriol, cortisol and albumin concentrations with pig weight at 110 days of gestation and at birth. *Biol Neonate*, 59 (2):114-119.
- Wladimiroff J, van-Bel F. 1987. Fetal and neonatal cerebral blood flow. *Semin-Perinatol*, 11:335-346.
- Wolf G. 2003. Adult type 2 diabetes induced by intrauterine growth retardation. *Nutr Rev*, 61 (5 Pt 1):176-179.
- Wollmann HA. 1998a. Intrauterine growth restriction: definition and etiology. *Horm Res*, 49 Suppl 2:1-6.
- Wollmann HA. 1998b. Intrauterine Wachstumsretardierung. *Monatsschr kinderheilkd*, 146:714-726.
- Wootton R, McFadyen I, Cooper J. 1977. Measurement of placental blood flow in the pig and its relation to placental and fetal weight. *Biol Neonate*, 31 ((5-6)):333-339.
- Wootton R, Flecknell PA, Royston JP, John M. 1983. Intrauterine growth retardation detected in several species by non-normal birthweight distributions. *J Reprod Fertil*, 69 (2):659-663.
- Xu RJ, Mellor DJ, Birtles MJ, Reynolds GW, Simpson HV. 1994. Impact of intrauterine growth retardation on the gastrointestinal tract and the pancreas in newborn pigs. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 18 (2):231-240.
- Yaffe H, Parer JT, Block BS, Llanos AJ. 1987. Cardiorespiratory responses to graded reductions of uterine blood flow in the sheep fetus. *J Dev Physiol*, 9 (4):325-336.
- Yamaguchi K, Mishina J, Mitsuishi C, Nakabayashi M, Nishida H. 1997. Neonatal hypoglycemia in infants with intrauterine growth retardation due to pregnancy-induced hypertension. *Acta Paediatr Jpn*, 39:48-50.



## **Danksagung**

Ich danke meinem Doktorvater Herrn PD Dr. R. Bauer für die Überlassung des Themas, die geduldige Anleitung und die anregenden Diskussionen. Herrn Dr. B. Walter, Frau I. Witte und Herrn PD Dr. V. Wank danke ich für die Einführung in medizinische Arbeitstechniken, außerdem Herrn Prof. Kauf und Frau Schleenvoigt für die Unterstützung bei Laboruntersuchungen.

# Lebenslauf

## Angaben zur Person

Name: Arndt Hoppe  
Geburtstag und -ort: 30.03.1973 in Greiz

## Schulbildung

1979 - 1989 Polytechnische Oberschule, Greiz-Gommla bzw. Greiz  
1989 - 1991 Erweiterte Oberschule, Greiz  
1991 Abitur

## Berufsausbildung

1991 - 1998 Studium der Humanmedizin, FSU Jena  
Ablegen des Staatsexamens und Studienabschluß am 26.11.1998  
seit 1997 Mitarbeit im Institut für Pathophysiologie der FSU als wissenschaftliche Hilfskraft  
1999 - 2000 Tätigkeit als Arzt im Praktikum in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Sophien-Hufeland-Klinikums Weimar, dabei Ableistung des Zivildienstes als Arzt im Praktikum von 01/1999 bis 01/2000  
seit 2000 Tätigkeit als Assistenzarzt in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Sophien-Hufeland-Klinikums Weimar

Jena, 25.07.04

.....  
(Arndt Hoppe)

## Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Person bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt hat: Herr PD Dr. Reinhard Bauer,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 25.07.04

.....

(Arndt Hoppe)